

Karzinome in der dynamischen MR-Mammographie

Morphologie und Kinetik

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Gunilla Gust

Geboren am 16.06.1977 in Stuttgart

Gutachter1_____

Gutachter 2_____

Gutachter 3_____

Tag der öffentlichen Verteidigung

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1 Das Mammakarzinom	3
2.2 Diagnostik	4
2.2.1 Mammographie	4
2.2.2 Sonographie	5
2.2.3 MR-Mammographie	5
2.3 Zielstellung	7
3. Methodik	8
3.1 Patientinnen	8
3.2 Histologische Befunde	10
3.2.1 Benigne Läsionen	10
3.2.2 Maligne Läsionen	11
3.3 Vorbefunde	13
3.3.1 Röntgen-Mammographie	13
3.3.2 Sonographie	13
3.4 MR-Untersuchung	14
3.4.1 Untersuchungsablauf	14
3.4.2 MR-Tomograph	14
3.4.3 Messprotokoll	15
3.4.4 Bildverarbeitung und –auswertung	16
3.4.5 Retrograde Beurteilung	18
3.5 Datenerfassung und Statistik	21

4. Ergebnisse	22
4.1 Patientendaten	22
4.1.1 Herdzahlen	22
4.1.1.1 Benigne Läsionen	22
4.1.1.2 Maligne Läsionen	23
4.2 Morphologie in den T1-gewichteten Aufnahmen vor Kontrastmittelapplikation	24
4.2.1 Rand	24
4.2.2 Form	26
4.2.3 Binnenstruktur	29
4.2.4 Signalintensität in den T1-gewichteten Aufnahmen	30
4.2.5 Ausrichtung des Herdes in Bezug auf die Mamille	32
4.3 Kontrastmittelanreicherungsverhalten	34
4.3.1 Plateau, Wash-out	34
4.3.2 Kontrastmittelanreicherungsmuster	37
4.3.3 Septen	40
4.3.4 Blooming-Phänomen	42
4.3.5 Beurteilbare Gefäße	46
4.4 T2-gewichtete Aufnahmen	48
4.4.1 Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen	48
4.4.2 Root-sign und Hook-sign	51
4.5 Falsch-negative Befunde	54
 5. Diskussion	 56
5.1 Einleitung	56
5.1.1 Das Mammakarzinom	56
5.1.2 MR-Mammographie	56
5.1.3 Histopathologische Einteilung	59
5.2 Morphologie in den T1-gewichteten Aufnahmen vor Kontrastmittelapplikation	60
5.2.1 Rand	60
5.2.2 Form	61
5.2.3 Binnenstruktur	63
5.2.4 Signalintensität in den T1-gewichteten Aufnahmen	64
5.2.5 Ausrichtung des Herdes in Bezug auf die Mamille	65

5.3 Kontrastmittelanreicherungsverhalten	67
5.3.1 Grundlagen: Tumorwachstum und Angiogenese	67
5.3.2 Signalintensitäts-Zeit-Verhalten	68
5.3.3 Kontrastmittelanreicherungsmuster	71
5.3.4 Septen	75
5.3.5 Blooming-Phänomen	76
5.3.6 Beurteilbare Gefäßstrukturen	78
5.4 T2-gewichtete Aufnahmen	80
5.4.1 Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen	80
5.4.2 Root-sign und Hook-sign	82
5.5 Grenzen dieser Arbeit	85
 6. Schlussfolgerungen	 87
 7. Literaturverzeichnis	 90
 8. Anhang	 102
Danksagung	102
Lebenslauf	103
Ehrenwörtliche Erklärung	104

Tabellenverzeichnis

3.1	Histologische Einteilung benigner Befunde	11
3.2	Histologische Einteilung maligner Befunde	12
3.3	Untersuchungsprotokoll der dynamischen MR-Mammographie	16
3.4	Kriterien zur schematischen Beschreibung von Herdbefunden	20
4.1	Einteilung benigner Befunde	23
4.2	Histologische Einteilung maligner Befunde	24
4.3	Rand maligner Tumoren	25
4.4	Form maligner Läsionen	28
4.5	Binnenstruktur der Karzinome	30
4.6	Signalintensität in den T1-gewichteten Aufnahmen	31
4.7	Ausrichtung der Längsachse des Herdes in Bezug auf die Mamille	33
4.8	Kontrastmittelanreicherungsverhalten - Plateau, Wash-out	36
4.9	Kontrastmittelanreicherungsmuster	40
4.10	Septen maligner Befunde	41
4.11	Blooming-Zeichen bei Karzinomen	44
4.12	Auffällige Gefäßstrukturen in der Umgebung maligner Befunde	46
4.13	Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen	49
4.14	Root-sign und Hook-sign in den T2-gewichteten Aufnahmen	52

Abbildungsverzeichnis

3.1	Einteilung des Patientengutes	9
3.2	Typische Anreicherungsverhalten	18
4.1	Sternförmiger Herdbefund;	27
4.2	Ausrichtung des Herdes	32
4.3	Signalintensitäts-Zeit-Kurve	34
4.4	Wash-out-Phänomen	35
4.5	Kontrastmittelanreicherungsmuster – zentrifugales, zentripetales Enhancement	37
4.6	Zentripetales Enhancement	39
4.7	Blooming-Phänomen schematisch	43
4.8	Blooming-Phänomen	45
4.9	Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen	50
4.10	Root-sign und Hook-sign schematisch	51
4.11	Root-sign und Hook-sign	53

1. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau in den westlichen Industrieländern. Prognostisch bedeutsam ist vor allem eine frühzeitige Diagnose. In der radiologischen Diagnostik von Mammatumoren hat sich die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MRM) neben der (Röntgen-)Mammographie bewährt und zunehmend etabliert. Obwohl sie mittlerweile vielerorts eingesetzt wird, gibt es noch immer keine einheitliche Grundlage sowohl der Methodik der Untersuchung als auch der Auswertung. Ziel dieser Studie war es, einerseits etablierte Malignitätskriterien anhand einer großen Fallzahl histologisch gesicherter Befunde auf ihre Sensitivität sowie ihren positiven Vorhersagewert zu analysieren. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob durch eine ergänzende Betrachtung zusätzlicher Merkmale eine weitere Verbesserung der Bewertung und Interpretation MR-tomographischer Aufnahmen zu erreichen ist.

Die kontrastmittelverstärkte MR-Mammographie erfolgte an einem 1,5 Tesla-MR-Tomographen. Nach einer T1-gewichteten Übersichtssequenz und einer nativen Messung wurde die dynamische Kontrastmittelstudie durchgeführt. Den Abschluss der Untersuchung bildete die T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz. Retrospektiv wurden die anamnestischen und klinischen Daten von 694 Patientinnen erfasst und anschließend die präoperativen bzw. präbiopsischen MR-mammographischen Bilder ohne Kenntnis des histologischen Berichtes evaluiert. Die Ergebnisse der MR-mammographischen Bewertung wurden in einer Tabelle katalogisiert und abschließend mit den histopathologischen Befunden korreliert.

Im Patientengut konnten 514 maligne Befunde (440 invasive, 71 nicht-invasive Karzinome, drei Metastasen) sowie 279 benigne Veränderungen gesichert werden. In dieser Untersuchung fanden wir für invasive Karzinome die höchste Sensitivität für eine geringe Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen (98,2 %), gefolgt von der Abwesenheit interner Septierungen (98,0 %), Plateau oder Wash-out (93,2 %), einer inhomogenen, zentripetalen oder segmentalen Kontrastmittelanreicherung (86,6 %), sowie einer unscharfen Konturierung (85,2 %) und dem Aufweisen eines Root-signs (75,1 %).

Nicht invasive Karzinome zeigten ebenfalls hohe Sensitivitäten für ein Fehlen von Septen (95,8 %), eine Hypointensität in den T2-gewichteten Aufnahmen (94,4 %), eine unscharfe

Randkontur (83,1 %), ein inhomogenes, zentripetales oder segmentales Anreicherungsverhalten (81,7 %), sowie für eine sternförmige, irreguläre oder retikuläre Gestalt (73,2 %) und eine inhomogene Binnenstruktur (71,8 %). Hingegen zeigte sich hier im Vergleich mit den invasiven Befunden nur in 70,4 % ein Plateau oder Wash-out und in lediglich 35,2 % ein Root-sign.

Die Spezifität für Malignität erwies sich am höchsten für das Vorhandensein eines Hook-signs (95,4 %), das jedoch nur in 37,7 % der invasiven sowie 12,7 % der nicht invasiven Befunde zu beobachten war. Darauf folgten das Vorhandensein eines Blooming-Phänomens (85,3 %) oder eines Root-signs (84,3 %), gefolgt von der Beurteilung der Form als sternförmig, irregulär oder retikulär (72,0 %).

Hook-sign, Root-sign und Blooming ergaben ebenfalls den höchsten positiven Vorhersagewert (93,2 % bzw. 89,1 % bzw. 88,8 %). Erst danach folgten die Beurteilung der Form als sternförmig, irregulär oder retikulär (81,8 %), auffällige Gefäßstrukturen in der Umgebung des Herdes (80,8 %) sowie ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen (80,2 %).

Für die bereits etablierten Kriterien deckten sich unsere Ergebnisse also weitgehend mit denen vorangegangener internationaler Untersuchungen. Für eine sensitive und spezifische Diagnostik scheinen auch die von uns neu geprüften Kriterien zu beachten zu sein, insbesondere das Root-sign mit einer relativ hohen Sensitivität für invasive maligne Tumoren, sowie Hook-sign und Blooming, die in unserer Untersuchung recht hohe Spezifitäten aufwiesen. Jedoch besitzt weder eine Auswertung rein morphologischer noch eine Beschränkung auf dynamische Daten eine ausreichende Aussagekraft. Von großer Bedeutung ist also die Zusammenschau und subtile Auswertung aller zur Verfügung stehenden Informationen. Zwar wird die Kontrastmitteldynamik weiterhin im Zentrum der MR-Diagnostik stehen, jedoch können auch das Kontrastmittelverteilungsmuster sowie morphologische Charakteristika aus den T2-gewichteten Aufnahmen wichtige ergänzende Informationen liefern und insbesondere bei indifferenter Kontrastmittelanreicherung eine relevante Hilfestellung sein.

Neben der Weiterentwicklung der radiologischen Diagnostik sind weitere Untersuchungen zur biochemischen und histopathologischen Charakterisierung maligner Mammatumoren notwendig, auch um radiologische Phänomene besser verstehen und auswerten zu können.

2. Einleitung

2.1 Das Mamma-Karzinom

Das Mamma-Karzinom ist derzeit der häufigste maligne Tumor der Frau in den westlichen Industrieländern und die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren (Parkin et al., 1984; Silverberg et al., 1987; Köchli et al., 1998). Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes erkranken in Deutschland jährlich etwa 46.000 Frauen an Brustkrebs; dies entspricht einem Anteil von 25,9 % aller neu aufgetretenen Krebserkrankungen (Batzler et al., 2002). Gegenwärtig erkrankt in Deutschland etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Batzler et al., 2002). Hauptrisikofaktor ist dabei das Lebensalter (Pike, 1987). Von Bedeutung sind daneben jedoch auch eine familiäre Prädisposition bzw. eine Mutation der Gene BRCA1 und BRCA2, eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Kinderlosigkeit sowie stattgehabte Tumorerkrankungen - die Rolle der vielfältig eingesetzten Hormonersatztherapie ist zur Zeit noch Thema kontroverser Diskussionen; dabei beträgt derzeit die relative 5-Jahres-Überlebensrate etwa 73 % (Batzler et al., 2002). Die Prognose der Erkrankung ist dazu von zahlreichen Faktoren wie Tumorgröße, Differenzierungsart und -grad, Lymphknotenbefall, Hormonabhängigkeit, Wachstumsverhalten und Fernmetastasierung abhängig; nach ihnen richten sich Art und Ausmaß der Therapie. Die Früherkennung ist dabei der entscheidende prognostische Faktor (Carter et al., 1989).

Die malignen Tumoren lassen sich in invasive und nicht invasive unterteilen. Zu den nicht invasiven Formen gehören das duktales und das lobuläres Carcinoma in situ. Die atypische duktales Hyperplasie (ADH) wird in der Literatur als Vorstufe und Übergangsform zum Carcinoma ductale in situ diskutiert (Ohuchi et al., 1984; Frykberg und Bland, 1993). Der Übergang zum kleinen niedriggradigen (low-grade) in situ-Karzinom ist dabei fließend (Page et al., 1985, Page und Rogers, 1992).

Invasive Karzinome entwickeln sich aus in situ-Karzinomen, möglicherweise auch ab initio aus zur Stromainvasion befähigten Epithelzellen ohne typische in situ-Phase (Tsuda et al., 1998). Oft ist in der Nachbarschaft invasiver Karzinome eine mehr oder weniger ausgedehnte intraduktales Komponente vorhanden.

2.2 Diagnostik

Bei der Primärdiagnostik stehen vor allem in der ambulanten Routine die Anamneseerhebung und die klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation unter Einbeziehung der axillären und supraaxillären Lymphknoten im Vordergrund. Anders als in Ländern mit systematischen radiologischen Screening-Programmen werden in Deutschland die meisten Karzinome durch die Patientin selbst oder als radiologischer Zufallsbefund entdeckt (Schleicher und Ammon, 1998).

2.2.1 Mammographie

In der konventionellen bildgebenden Mamma-Diagnostik ist nach wie vor die Mammographie die wichtigste Routine-Methode in der Detektion verdächtiger Verschattungen (Heywang et al., 1985, Kessler et al., 1995, Schulz-Wendtland, 2002). Neben der hohen Sensitivität bei normalen bis involutierten Mammæ zeichnet sich die Mammographie vor allem als einziges diagnostisches Verfahren zur Detektion von Mikroverkalkungen aus (Kessler et al., 1995). Etwa 15-30 % der invasiven und 40-80 % der nicht invasiven histologisch verifizierten Karzinome weisen Mikrokalzifikationen auf, deren Struktur und räumliche Anordnung zur Diagnose eines Karzinoms führt, oder diese zumindest nahe legt (Schwartz et al., 1988; Goedde et al., 1992).

Eingeschränkte Aussagemöglichkeiten ergeben sich allerdings bei der Beurteilung parenchymreicher Mammæ junger Frauen, bei kleinen Herden, der Abgrenzung karzinomverdächtiger Herde von mastopathisch veränderten Arealen und bei der Erkennung von Karzinomen in Narbengebieten, wie sie nach stattgehabter Biopsie, brusterhaltenden Eingriffen, Rekonstruktion oder Augmentation vorliegen (Boné et al., 1996).

Dennoch ist die Mammographie bisher das einzige als Screeninguntersuchung geeignete diagnostische Verfahren. Obwohl die meisten Mammographie-Screening-Studien einen Benefit nachgewiesen hatten (Shapiro et al., 1982, Andersson et al., 1988, Nystrom et al., 1993, Schulz-Wendtland et al., 1997, Nystrom et al., 2002, Schulz-Wendtland, 2002), ist dieser zur Zeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen; Olsen und Gotzsche hatten methodische Verfahren der Studien kritisiert, die einen signifikanten Nutzen für die Screening-Population nachgewiesen hatten (Olsen und Gotzsche, 2001).

2.2.2 Sonographie

Die Sonographie liefert insbesondere als ergänzende Untersuchung zur Mammographie wichtige Zusatzinformationen, beispielsweise über genauere Lokalisation, Größe und Ausdehnung von Tumoren (Meden et al., 1995), und kann somit zu Stadieneinteilung und stadiengerechter Therapie von Karzinomen beitragen. Insbesondere ermöglicht sie eine Differenzierung zwischen soliden und zystischen Herdbefunden. Auch zur Lokalisation einer Läsion zur Biopsie oder zur präoperativen Markierung suspekter Herdbefunde, sowie zu deren engmaschiger Kontrolle und Überwachung ist die Sonographie geeignet; da keine Strahlenbelastung entsteht, können diese Kontrollen beliebig oft wiederholt werden. Jedoch können mit dieser Methode präinvasive Frühkarzinome und bis zu 30 % der kleinen nonpalpablen invasiven Karzinome übersehen werden (Viehweg et al., 1998).

2.2.3 MR-Mammographie

In den letzten Jahren kommt der MR-Mammographie zunehmend eine ergänzende Stellung in der Mamma-Diagnostik zu. Aufbauend auf dem 1946 entdeckten Phänomen der „nuclear magnetic resonance“ (Bloch, 1946, Purcel, 1946) errechnet der MR-Tomograph Schnittbilder aus elektromagnetischen Impulsen, die von angeregten Atomkernen abgestrahlt werden. Von Bedeutung für die medizinische Bildgebung ist derzeit vor allem das Wasserstoff-Atom. Im statischen Magnetfeld des Tomographen, das mit Hilfe eines supraleitenden Magneten erzeugt wird, richtet sich das magnetische Moment der Protonen im biologischen Gewebe aus. So wird ein in Richtung des Hauptvektors (z-Achse) orientiertes Summationsmoment erzeugt. Durch Einstrahlung von hochfrequenten elektromagnetischen Impulsen (Hochfrequenzimpuls, HF-Puls) wird durch Energieübertragung (Resonanz) das magnetische Moment ausgelenkt und kehrt anschließend in seinen Ausgangszustand zurück (Relaxation). Dabei beschreibt die Relaxationszeit T1 (Spin-Gitter-Relaxation) die longitudinale Relaxation, während die Relaxationszeit T2 die transversale Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) angibt. Die Ortskodierung wird durch drei orthogonal zueinander stehende Gradientenfelder ermöglicht, welche das Hauptfeld während der Messung nacheinander überlagern. Aus den für jede Schicht gemessenen Daten können mit Hilfe eines Computers mittels Fourier-Transformation Bilder erzeugt werden. Erste Versuche mit der Nativ-MRM begannen bereits in den siebziger Jahren (Damadian et al., 1973, Mansfield et al., 1979, el Yousef et al., 1984). Frühe Untersuchungen wurden bei geringer

Feldstärke in Rückenlage durchgeführt. Die Entwicklung und Einführung schneller Gradienten-Echo-Sequenzen sowie des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA führten zu einer wesentlichen Verbesserung der Untersuchungstechnik (Weinmann et al., 1984). Erstmals wurden durch repetitive Messungen der gleichen Schicht vor und nach der Injektion von Kontrastmittel dynamische Untersuchungen durchgeführt (Kaiser und Zeitler, 1984). Die Untersuchung in Bauchlage führte durch eine Verminderung von Atemartefakten zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität (Kaiser, 1989). Der breite klinische Einsatz folgte dann nach Einführung spezieller Mamma-Oberflächenspulen, die eine routinemäßige Messung beider Mammæ in einem guten Signal-Rausch-Verhältnis und damit einen direkten Seitenvergleich ermöglichten (Kaiser und Kess, 1989).

Die Vorteile der MRM liegen vor allem in der Detektion kleiner Veränderungen, die mit den konventionellen bildgebenden Verfahren, wie der Röntgen-Mammographie und der Sonographie schwierig zu diagnostizieren sind. Mit einer Sensitivität von über 98 % gilt die MR-Mammographie als empfindlichste Methode in der Detektion invasiver Mammakarzinome (Heywang-Köbrunner et al., 1989, Fischer et al., 1993, Harms et al., 1993, Kaiser, 1993, Müller-Schimpfle et al., 1997). Daneben liegt eine spezielle Bedeutung der MRM unter anderem auch in der Darstellung von Multizentrität oder Multifokalität bei bekannter maligner Erkrankung der Brust.

In der MRM imponieren pathologische Veränderungen der Brust durch erhöhte Signalintensitäten nach Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels, z.B. Gadolinium-DTPA. Die pathophysiologische Basis ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch ist bereits seit längerem bekannt, dass maligne Läsionen angiogenesefördernde Substanzen freisetzen (z.B. vascular endothelial growth factor, VEGF); diese bewirken das Aussprossen und Wachstum bereits existierender Kapillaren und induzieren die Bildung neuer Gefäße (Folkman und Klagsbrun, 1987, Folkman et al., 1989). Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben eine gestörte Wandarchitektur dieser Kapillaren, mit Defekten wie z.B. undichten Endothelschichten (Pham et al., 1998). Die größere Gefäßdicke führt zu einem lokal gesteigerten in-flow von Kontrastmittel, gleichzeitig hat die erhöhte Gefäßwandpermeabilität eine beschleunigte Extravasation des Kontrastmittels am Ort des Tumors zur Folge (Buadu et al., 1996, Buckley et al., 1997). Daraus ergibt sich ein starker Signalanstieg, der bereits kurze Zeit nach Applikation des Kontrastmittels seinen Höhepunkt hat („Wash-in-Phänomen“). Arteriovenöse Shunts und möglicherweise auch die gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarmembranen scheinen dafür verantwortlich zu sein, dass zahlreiche maligne Tumoren der

Brust einen Abfall der Signalintensität in der post-Kontrast-Periode aufweisen („Wash-out-Phänomen“). Jedoch können auch gutartige Veränderungen der Brust, wie z. B. Fibroadenome, aufgrund starker Vaskularisierung in der MRM ein malignomähnliches dynamisches Anreicherungsverhalten aufweisen (Heywang-Köbrunner et al., 1989, Kaiser und Zeitler, 1989, Harms et al., 1993, Orel et al., 1994).

Die im Zweifelsfall zugunsten eines malignomverdächtigen oder zumindest histopathologisch abklärungsbedürftigen Befundes getroffene differentialdiagnostische Bewertung führt zu der bekannten und oft kritisierten niedrigen Spezifität der MR-Mammographie. Je nach Studie liegt diese zwischen 37 und 97 % (Heywang-Köbrunner et al., 1989, Kaiser und Zeitler, 1989, Fischer et al., 1993, Harms et al., 1993, Mussurakis et al., 1995).

2.3 Zielstellung

Obwohl die hohe Sensitivität der MR-Mammographie vielfach bestätigt werden konnte, gehen die Angaben über ihre Spezifität mit relativ hohen Schwankungen einher. Dies ist unter anderem auf die Anwendung unterschiedlicher Messtechniken und Messprotokolle zurückzuführen. Auch ist die Vergleichbarkeit von Befunden durch die fehlende Standardisierung stark eingeschränkt. Des Weiteren ist die MR-Mammographie, wie alle Verfahren, in starkem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Dies alles, sowie der hohe finanzielle und zeitliche Aufwand sind wohl Gründe für die immer noch recht geringe Verbreitung dieses Untersuchungsverfahrens.

Im Rahmen internationaler Bemühungen um eine Vereinheitlichung MR-mammographischer Untersuchungen wurde diese Studie durchgeführt, um einerseits etablierte Malignitätskriterien anhand einer großen Fallzahl histologisch gesicherter Befunde auf ihre Sensitivität sowie ihren positiven Vorhersagewert zu analysieren. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob durch eine ergänzende Betrachtung zusätzlicher Merkmale eine weitere Verbesserung der Bewertung und Interpretation MR-tomographischer Aufnahmen zu erreichen ist, um diese gegebenenfalls in ein international standardisiertes Untersuchungsprotokoll aufzunehmen.

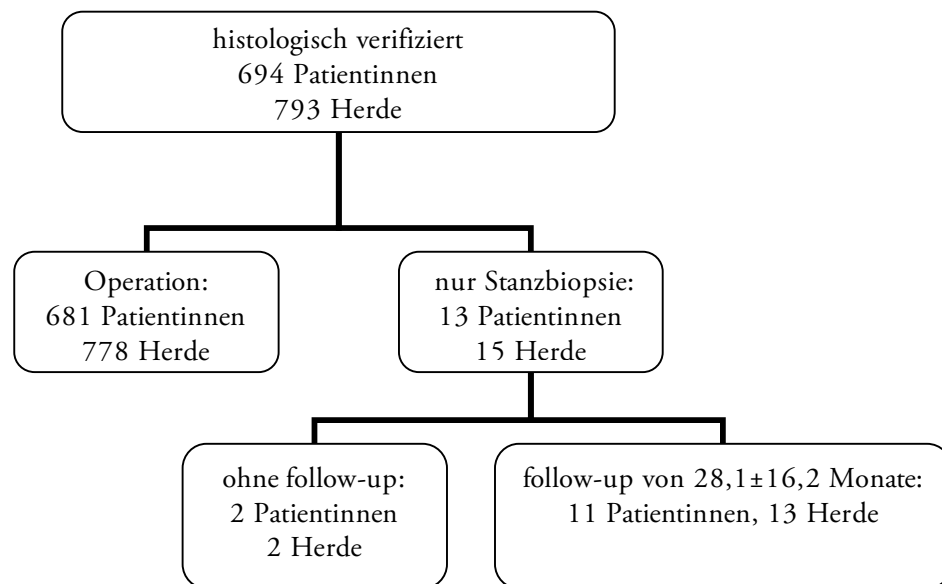
Dabei wurde erstmals eine derart hohe Fallzahl MR-mammographischer Untersuchungen in eine solche Studie einbezogen.

3. Methodik

3.1 Patientinnen

Zwischen dem 22.12.1994 und dem 31.12.2001 wurden am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) des Universitätsklinikum Jena 3583 MR-Mammographien durchgeführt. Um eine möglichst umfassende histologische Korrelation zu erhalten, wurden in dieser Studie ausschließlich diejenigen Patientinnen in die Bewertung eingeschlossen, die an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe ambulant und/oder stationär betreut wurden. Patientinnen, die außerhalb dieser Klinik operiert oder biopsiert wurden, blieben unberücksichtigt. Ebenso wurden Frauen aus der Bewertung ausgeschlossen, die sich unmittelbar vor der Untersuchung einem operativen Eingriff, einer Chemotherapie, einer Bestrahlung der Brust oder einer interventionellen Therapie (z.B. Kryotherapie) unterzogen hatten. Um eine sichere räumliche Korrelation des entnommenen Mammagewebes mit den im MR pathologisch anreichernden Herdbefunden zu erreichen, erfolgte der subtile Vergleich mit dem Operationsbericht. Im Interesse einer profunden Auswertung wurden auch Herde, die sich nach der Beschreibung nicht eindeutig histologisch zuordnen ließen, aus der Studie ausgeschlossen. Bei 694 Patientinnen im Alter zwischen 16 und 84 Jahren gelang uns eine vollständige Erhebung der klinischen und histopathologischen Daten. Das Durchschnittsalter lag bei $55,0 \pm 13,4$ Jahren. Die Daten wurden im Archiv der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe erfasst. Bei diesen 694 Patientinnen wurden 793 Herde histologisch durch eine Operation oder Stanzbiopsie histologisch verifiziert. Dabei erhielten 13 Frauen mit 15 Herden lediglich eine Stanzbiopsie (siehe Abbildung 3.1).

Abbildung 3.1 Einteilung des Patientengutes



Indikationen für die Untersuchung waren:

- Abklärung unklarer Befunde bei diskrepanten Untersuchungsergebnissen aus Palpation, Sonographie und Röntgen-Mammographie
- bei bereits bekannten Läsionen der Gewinn zusätzlicher Informationen über Ausdehnung, Multizentrität, Multifokalität oder Bilateralität zur Operationsplanung
- Vorsorge bei positiver Familienanamnese mit Verdacht auf genetische Prädisposition für Mammakarzinom
- Tumornachsorge bzw. Rezidivausschluss bei stattgehabter Erkrankung
- Kontrolle der Effektivität neoadjuvanter Chemotherapie und interventioneller Methoden (Therapie-Monitoring)
- Kontrolle von Lokalisation und Unversehrtheit von Implantaten

Relative Kontraindikationen für die Durchführung einer MR-Mammographie waren Klaustrophobie, Kontrastmittelallergie, ferromagnetisches Material im Körper sowie Adipositas per magna der Patientin.

3.2 Histologische Befunde

Basis der vorliegenden Studie waren histopathologische Befunde. Die histopathologische Aufarbeitung und Bewertung des durch Operation oder Biopsie gewonnenen Materials erfolgte im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Ausgehend von den histologischen Ergebnissen nahmen wir eine Einteilung in benigne und maligne Läsionen vor.

3.2.1 Benigne Läsionen

Bei den benignen Herden unterschieden wir

1. benigne Neoplasien
2. entzündliche Veränderungen
3. nicht-neoplastische, nicht-entzündliche Veränderungen (z.B. Mastopathie)

Zu den benignen Neoplasien zählten unter anderem Fibroadenome, Papillome und Phylloides Tumoren. Dagegen lassen sich Mastitiden und Galaktophoritiden den entzündlichen Veränderungen zuordnen (siehe Tabelle 3.1). Entsprechend der histopathologischen Einteilung ordneten wir die Atypische Duktale Hyperplasie (ADH) den mastopathischen Veränderungen zu (Bässler, 1997).

Tabelle 3.1 Histologische Einteilung benigner Befunde

	benigne Läsion
Neoplasien	Fibroadenom / Fibroadenomatose <ul style="list-style-type: none"> - myxoid - sklerosiert (fibrös) Cystosarkoma phylloides Papillom / Papillomatose
entzündliche Erkrankungen	Mastitis Galaktophoritis
mastopathische Veränderungen	Radiäre Narbe atypische duktale Hyperplasie (ADH) Andere mastopathische Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> - Fibrozystische Veränderungen, Fibrose, Zysten - Adenose / sklerosierende Adenose

2.2.2 Maligne Läsionen

Entsprechend der klinischen Bedeutung differenzierten wir maligne Befunde in invasive und nicht invasive (in situ) Karzinome. Als größte Gruppe der invasiven Formen sind das invasive duktale und das invasive lobuläre Karzinom zu nennen. Weitere weniger häufige Typen sind Tabelle 3.2 zu entnehmen. Unter den nicht invasiven Formen fanden sich anteilig am häufigsten duktale (DCIS) und lobuläre (LCIS) Befunde.

Tabelle 3.2 Histologische Einteilung maligner Befunde

Invasivität	Karzinomtyp
invasive Karzinome	duktales Karzinom lobuläres Karzinom tubuläres Karzinom medulläres Karzinom muzinöses Karzinom papilläres Karzinom
	Mischtyp-Karzinome <ul style="list-style-type: none"> - duktal-lobulär - atypisch muzinös (duktal-muzinös) - andere
	Sonderformen <ul style="list-style-type: none"> - inflammatorisches Karzinom - Paget-Karzinom der Mamille - neuroendokrines Karzinom - andere
nicht invasive Karzinome	Carcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> - ductale (DCIS) - lobulare (LCIS) - ductulo-lobulare (DCIS+LCIS) nicht invasiver M. Paget der Mamille
	benigne Befunde mit Übergang in <ul style="list-style-type: none"> - LCIS - DCIS
Metastasen	Malignes Melanom, Ovarialkarzinom, AML

3.3 Vorbefunde

3.3.1 Röntgen-Mammographie

Die Mammographien der Patientinnen vor der MR-Untersuchung fanden zu ca. 60 % in der Abteilung Mammographie des Instituts für Interventionelle und Diagnostische Radiologie (IDIR) der FSU (Friedrich-Schiller-Universität) Jena statt. Dabei wurden das digitale System Senograph DMR (General Electric, Buc, Frankreich) und das konventionelle Gerät Mammo-Diagnost UC (Philips, Eindhoven, Niederlande) eingesetzt. Die Befundung erfolgte durch ärztliche Mitarbeiter des IDIR.

Die übrigen Mammographien (ca. 40 %) waren bereits im Vorfeld an unterschiedlichen Geräten in verschiedenen Praxen und Kliniken angefertigt und von der Patientin mitgebracht worden.

3.3.2 Sonographie

Ultraschall-Untersuchungen erfolgten in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (UFK) sowie im IDIR. Verwendet wurden ein Sonoline Versa Pro-Gerät mit 7,5 MHz Schallkopf (Siemens, Erlangen) sowie ein ATL HDI 5000 (Philips, Eindhoven, Niederlande) mit 5 bis 12 MHz-Schallkopf. Die Untersuchungen wurden durch Ärzte der Universitätsfrauenklinik und des IDIR der FSU Jena durchgeführt.

Ein Teil der Patientinnen wurde an auswärtigen Kliniken und Praxen an unterschiedlichen Geräten untersucht.

3.4 MR-Untersuchung

3.4.1 Untersuchungsablauf

Den Patientinnen wurde nach erfolgter Aufklärung und Ausschluss von Kontraindikationen eine Verweilkanüle über die Kubitalvene bzw. eine Vene des Handrückens gelegt. Um Atemartefakte zu minimieren, wurden die Untersuchungen in Bauchlage ausgeführt, wobei beide Brüste möglichst ohne Deformation in der Oberflächen-Doppelspule (Medizintechnik Hamburg, Deutschland) platziert wurden. Außerdem wurde jede Patientin unmittelbar vor Messbeginn aufgefordert, während der Untersuchung möglichst ruhig zu liegen, um eine optimale Bildgebung zu ermöglichen.

Für alle Untersuchungen wurden identische Messbedingungen verwendet.

3.4.2 MR-Tomograph

Alle Messungen wurden an einem Gyroscan S15 ACS II MR-Tomographen (Philips Gerätetechnik, Hamburg) durchgeführt. Der Tomograph wurde mit einem supraleitenden Permanentmagneten bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla betrieben. Es wurde eine handelsübliche Mamma-Oberflächenspule mit Sende- und Empfangsfunktion sowie automatischer Abstimmung verwendet. Die Bedienkonsole erlaubte die Planung und Durchführung der Untersuchung und die Auswertung der Bilder. Diese wurden auf 14 x 17 Zoll-Film belichtet und zusätzlich auf magneto-optischen Speichermedien (MOD) archiviert.

3.4.3 Messprotokoll

Die gesamte MR-Untersuchung, die nach einem standardisierten Protokoll (siehe Tabelle 3.3) erfolgte, lief in 5 Schritten ab und dauerte insgesamt 25 Minuten.

1. Die Messung begann mit einer T1-gewichteten 2D/Fast-Field-Gradienten-Echo (FFE)-Übersichtssequenz (scout sequence), die der Planung der anschließenden diagnostischen Scans diente.
2. Es folgte eine T1-gewichtete 2D/FFE Sequenz in koronarer Orientierung. Die Abstimmung der Messparameter erfolgte vollautomatisch und wurde während der weiteren Messungen bei dieser Patientin beibehalten.
3. In der sich anschließenden transversalen Studie (Dynamik) wurde zunächst eine native T1-gewichtete 2D/FFE-Sequenz in 24 Schichten je Serie akquiriert. Anschließend erfolgte die intravenöse Applikation von 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering, Berlin) als Bolus innerhalb von 10 Sekunden sowie eine Spülung mit 20 ml Natriumchlorid-Lösung. Darauf folgten 7 weitere Messungen in einem Abstand von je 60 Sekunden.
4. Nunmehr erfolgte eine weitere Messung in koronarer Orientierung (analog 2.).
5. Abschließend wurde noch eine transversal ausgerichtete T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) mit einer Repetitionszeit (TR) von 4000 ms, einer Echozeit (TE) von 300 ms, einem Flipwinkel (flip angle) von 90° sowie einer Schichtdicke von 4 mm durchgeführt. Zugunsten einer verkürzten Messzeit wurde die Matrix auf 193 x 256 Pixel verkürzt.

Tabelle 3.3 Untersuchungsprotokoll der dynamischen MR-Mammographie

	1.	2.	3.	4.	5.
Wichtung	T1	T1	T1	T1	T2
Sequenz	SE	FFE	FFE*	FFE	TSE
Orientierung	transversal	koronar	transversal	koronar	transversal
Repetitionszeit TR (msec)	121	96	97	96	4000
Echozeit TE (msec)	13	5	5	5	300
Flipwinkel (°)	90	80	80	80	90
Schichtdicke (mm)	5	4	4	4	4
gap (mm)	3	0,4	0,4	0,4	0,4
Field of view (mm)	450	350	350	350	350
Anzahl der Schichten	5	24	24	24	24
Bildmatrix (Pixel)	179×256	205×256	256×256	205×256	193×256

* dynamische Studie nach i.v.-Applikation von 0,1 mmol Gd-DTPA pro kg Körpergewicht innerhalb von 10 sec, gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung

3.4.4 Bildverarbeitung und -auswertung

Um Anreicherungsareale nach Kontrastmittelgabe visuell schneller detektieren zu können, wurden Subtraktionsbilder aus den Scans vor und nach Kontrastmittelgabe erstellt. Da deren Beurteilbarkeit durch Bewegungsartefakte erheblich beeinträchtigt werden kann, so dass Anreicherungsareale vorgetäuscht werden, erfolgte die Verifizierung auffälliger Befunde durch die subtile Bewertung der nicht subtrahierten Aufnahmen. In den T2-gewichteten Aufnahmen wurde die Signalstärke der entsprechenden Läsion visuell eingeschätzt.

Die MR-Aufnahmen waren in den Jahren zwischen 1994 und 2001 durch einen Assistenzarzt mit Erfahrung in der MR-Mammographie sowie einen Facharzt für diagnostische Radiologie im Konsens befundet worden. Als Herd war jegliche umschriebene aber gefäßuntypische Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) bezeichnet worden. Blieb diese aus, so konnte kein Herd beschrieben werden. Die bis 1998 bestehenden Malignitätskriterien orientierten sich fast ausschließlich an Morphologie und Kinetik, wobei das Kontrastmittelanreicherungsverhalten das maßgebliche Kriterium war.

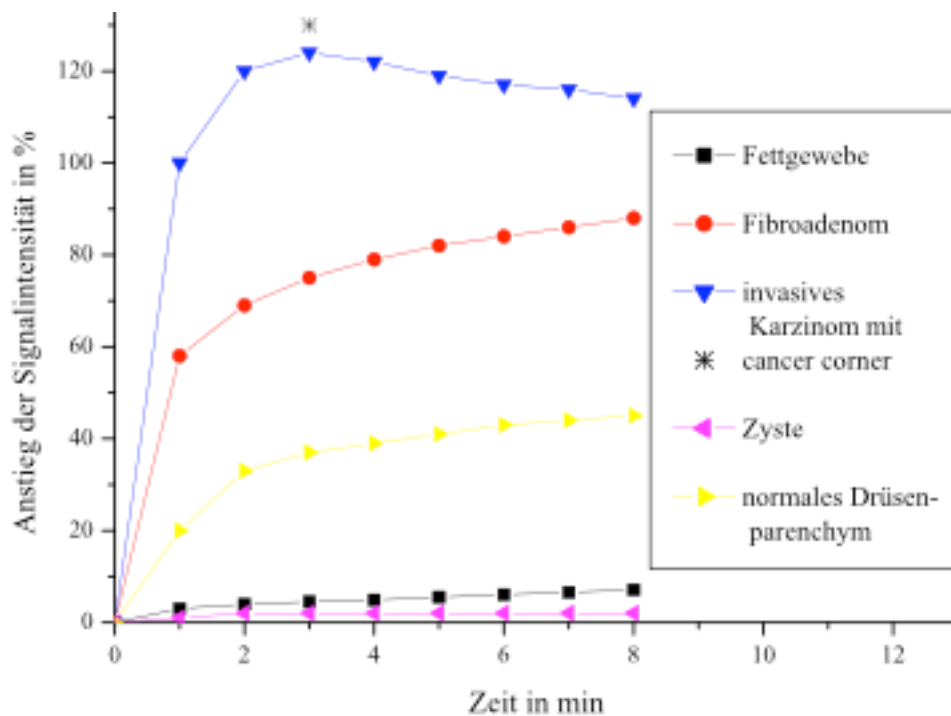
Die Malignitätskriterien bestanden aus morphologischen und dynamischen Daten:

1. Wash-in-Phänomen: Durch eine pathologische Vaskularisierung (Tumorangiogenese) kommt es zum initialen Anstieg der Signalintensität in einer Bandbreite von ca. 80 bis 150 % in den ersten 90 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation (Kaiser, 1989, Buadu et al., 1996)
2. Plateauphänomen: Nachdem ein Signalmaximum in den ersten Minuten erreicht ist, kommt es zu einem Sistieren der Kontrastmittelanreicherung (Kaiser, 1989)
3. Wash-out-Phänomen: Abschwächen der Signalintensität durch ein Auswaschen des Kontrastmittels nach schnellem initialem Kontrastmittelanstieg mit einer „cancer corner“ (Kaiser, 1994, Bick, 2000)
4. Berandung: spikuläre oder irreguläre Berandung in den T1-gewichteten Aufnahmen (White Nunes et al., 1997, Morris, 2002)
5. hypointenses Signal: eine geringe Signalintensität des Herdes im T2-gewichteten Bild (Kuhl et al., 1999, Bick, 2000),
6. Nach 1998 wurde auch ein asymmetrisches bzw. segmentales Anreicherungsmuster als malignomverdächtig gewertet.

Die gutartigen Veränderungen in der weiblichen Brust sind in der Regel durch einen kontinuierlichen und meist prozentual geringen Signalanstieg nach intravenöser Kontrastmittelapplikation charakterisiert.

Während Fettgewebe eine sehr langsame Anreicherung (Enhancement) über den gesamten Untersuchungszeitraum aufweist, zeigen benigne Strukturen (Fibroadenom, Mastopathie) eine initial schnellere Kontrastmittelaufnahme, welche im weiteren Verlauf langsam und kontinuierlich ansteigt. Zysten lassen innerhalb umgebenden Fettgewebes keine signifikante Signaländerung beobachten. Karzinome zeigen einen rapiden initialen Signalanstieg gefolgt von einem Signalabfall nach der 2. oder 3. Minute (siehe Abbildung 3.2).

Abbildung 3.2 Typische Anreicherungsverhalten



*Die Graphik ist gültig für eine 2D-Flash-Sequenz, die an einem 1,5 Tesla-Scanner durchgeführt wurde (Kaiser, 1994)

3.4.5 Retrograde Beurteilung

Im Rahmen dieser Studie werteten 2 erfahrene Observer im Konsens (ein in der Mammadiagnostik erfahrener Assistenzarzt und ein Facharzt für Radiologische Diagnostik mit maximaler Befundungserfahrung von ca. 8000 MR-Untersuchungen in 18 Jahren) die Untersuchungen in zufälliger Reihenfolge retrospektiv aus. Dabei waren die Anamnese der Patientin und Vorbefunde aus klinischer, sonographischer oder röntgenmammographischer Untersuchung bekannt, nicht jedoch die Erstbefundung der MR-Mammographie oder das Ergebnis der histologischen Untersuchung.

Bewertet wurden dabei zusätzlich zu den vorher genannten Kriterien folgende Bildcharakteristika (siehe Tabelle 3.4):

1. Morphologie in den nativen T1-gewichteten Aufnahmen
 - Ausrichtung der Längsachse des Herdes in Bezug auf die Mamille und somit die Gangstruktur
2. Kontrastmittelanreicherungsverhalten
 - Blooming-Effekt: spätes peripheres Randenhancement mit zunehmender Unschärfe und Größenzunahme des zunächst glatt berandeten früh anreichernden Herdes (Lemberg et al., 2000).
 - Gefäßauffälligkeiten: unilateral auffällig kräftige Gefäße auf der Seite des Befundes, die jedoch keinen Kontakt zum Herd zeigen (prominente Gefäße) oder Kontakt zum Herd aufweisen (zuführende Gefäße)
3. T2-gewichtete Bilder
 - Root-sign: „wurzelartiger“ Ausläufer ins umgebende Gewebe.
 - Hook-sign: Ausläufer des Herdes oder Ödemstraße, die den präpektoralen Fettsaum durchbrechen und Kontakt zum Pektoralismuskel aufweisen.

Eine finale Beurteilung wurde nach der vollständigen Bewertung aller Merkmale im Konsens abgegeben.

Tabelle 3.4 Kriterien zur schematischen Beschreibung von Herdbefunden

Wichtung	Merkmal	Charakteristika
T1- Wichtung (nativ)	Rand	glatt unscharf
	Form	rund lobuliert irregulär sternförmig retikulär
	Binnenstruktur	homogen inhomogen
	Septen	vorhanden ja/nein anreichernd ja/nein
	Signalintensität	hyperintens isointens hypointens zum Parenchym
	Ausrichtung zur Mamille	antegrad orthograd nicht beurteilbar
Kontrastmittel- Anreicherungsverhalten	räumlich	homogen inhomogen zentrifugal zentripetal segmental
	zeitlich	progredient Plateau Wash-out
	Blooming	vorhanden ja/nein
	Gefäße	zuführend prominent unauffällig
T2-gewichtete Aufnahmen	Signalintensität	hyperintens hypointens zum Parenchym
	Root-Sign	vorhanden ja/nein
	Hook-Sign	vorhanden ja/nein

3.5 Datenerfassung und Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS Software Version 11.0.1 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA).

Für den Test auf signifikante Unterschiede in den Merkmalsausprägungen kam ein modifizierter Vierfelder-Test, der exakte Test nach Fisher, zur Anwendung.

Der Test diente der Überprüfung scheinbarer Differenzen in der Merkmalshäufigkeit. Die Nullhypothese H_0 besagte, dass die gefundenen Unterschiede nur zufällig zustande kamen und sich die einzelnen Entitäten bezüglich des Merkmals nicht voneinander unterschieden. Bei p-Werten kleiner oder gleich 0,05 konnte H_0 zugunsten der Alternativhypothese H_1 abgelehnt werden. Der Unterschied wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ als signifikant angesehen.

Folgende Formeln dienten der Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert, sowie der Genauigkeit (positiv und negativ in den Formeln bezieht sich auf Vorhandensein bzw. Fehlen des Merkmals, welches als malignomtypisch angenommen wird):

Sensitivität:	$\text{richtig positive} / (\text{richtig positive} + \text{falsch negative})$
Spezifität:	$\text{richtig negative} / (\text{richtig negative} + \text{falsch positive})$
positiver Vorhersagewert:	$\text{richtig positive} / (\text{richtig positive} + \text{falsch positive})$
negativer Vorhersagewert:	$\text{richtig negative} / (\text{richtig negative} + \text{falsch negative})$
Genauigkeit:	$(\text{richtig positive} + \text{richtig negative}) / (\text{richtig positive} + \text{richtig negative} + \text{falsch positive} + \text{falsch negative})$

4. Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Für diese Studie wurden die anamnestischen und klinischen Daten von Patientinnen, die sich in der Universitätsfrauenklinik (UFK) in ambulanter und/oder stationärer Betreuung befanden, anhand der Patientenakten ausgewertet. Anschließend wurden die präoperativen MR-mammographischen Bilder der Patientinnen retrospektiv evaluiert. Frauen, die sich kurz vor der MR-Untersuchung einem operativen Eingriff, einer Chemotherapie, einer Bestrahlung der Brust bzw. einer interventionellen Therapie (z.B. Kryotherapie) unterzogen hatten, wurden von der Bewertung ausgeschlossen. Insgesamt konnten bei 694 Patientinnen 793 nicht vorbehandelte Läsionen histologisch verifiziert werden, die in unsere Studie aufgenommen und retrospektiv neu befundet wurden. Bei diesen 694 Patientinnen erfolgte die histologische Sicherung einer oder mehrerer Befunde durch Operation (681 Patientinnen) oder Stanzbiopsie (13 Patientinnen). Es fanden sich 514 Malignome, darunter 440 invasive und 71 nicht invasive Karzinome (CIS). Zusätzlich wurden 3 Metastasen extramammärer Primärtumoren diagnostiziert. Benigne Befunde fanden sich in 279 Fällen.

4.1.1 Herdzahlen

4.1.1.1 Benigne Läsionen

Wir unterteilten benigne Befunde in neoplastische, entzündliche und mastopathische Veränderungen. In unserer Studie waren Fibroadenome mit 30,8 % (86/279) der am häufigsten vorkommende benigne Befund (siehe Tabelle 4,1). Außerdem zeigt sich, dass Fibroadenome und fibroadenomatöse Veränderungen über die Hälfte aller neoplastischen Veränderungen darstellten (57,7 %).

Insgesamt kamen neoplastische Befunde in 52,0 %, mastopathische in 39,8 % und entzündliche Erkrankungen in 8,2 % aller benignen Veränderungen vor.

Tabelle 4.1 Einteilung benigner Befunde

benigne Neoplasien		Anzahl
Neoplasien	Fibroadenom	86
	Papillom	38
	Cystosarkoma phylloides	21
		145 (52,0%)
Entzündliche Läsionen	Mastitis	19
	Galaktophoritis	4
		23 (8,2%)
Mastopathische Veränderungen	Radiäre Narbe	9
	Atypische duktale Hyperplasie (ADH)	3
	andere mastopathische Veränderungen	99
		111 (39,8%)
gesamt		279 (100%)

4.1.1.2 Maligne Läsionen

Als größte Gruppe invasiver Karzinome sind das invasive duktale (56,6 %) und das invasive lobuläre (20,0 %) Karzinom zu nennen. Außerdem fanden sich in unserem Patientengut tubuläre, papilläre, medulläre und muzinöse Karzinome. Innerhalb der Mischtyp-Karzinome fanden sich als größte Entitäten der duktal-lobuläre sowie der duktal-muzinöse Typ. Weiterhin bezeichneten wir als Sonderformen inflammatorische und neuroendokrine Karzinome, einen Morbus Paget und sieben weitere nicht anderen Gruppen zuzuordnende Karzinome (fünf invasive nicht klassifizierbare Karzinome, ein Plattenepithelkarzinom und eine angische Karzinose).

Innerhalb der nicht invasiven Karzinome unterschieden wir das Carcinoma ductale in situ (DCIS), das Carcinoma lobulare in situ (LCIS), eine Mischform beider, den nicht invasiven Morbus Paget, sowie benigne Herde, die Übergänge in Strukturen eines nicht invasiven Karzinoms aufwiesen.

Metastasen extramammärer Primärtumoren wurden gesondert betrachtet (siehe Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2 Histologische Einteilung maligner Befunde

Ca-Typ		Anzahl
Invasive Karzinome		
invasives duktales Karzinom		249 (56,6 %)
invasives lobuläres Karzinom		88 (20,0 %)
tubuläres Karzinom		21 (4,8 %)
medulläres Karzinom		4 (0,9 %)
papilläres Karzinom		4 (0,9 %)
muzinöses Karzinom		2 (0,5 %)
Mischtypen	duktales + lobuläres Karzinom	20 (4,5 %)
	atypisch muzinöses Karzinom	4 (0,9 %)
	andere Mischtyp-Karzinome	27 (6,1 %)
Sonderformen	inflammatorisches Karzinom	9 (2,0 %)
	neuroendokrines Karzinom	4 (0,9 %)
	Morbus Paget	1 (0,2 %)
	andere seltene Karzinome	7 (1,6 %)
gesamt		440 (100 %)
Nicht invasive Karzinome		
Carcinoma ductale in situ		46 (64,8 %)
Carcinoma lobulare in situ		5 (7,0 %)
Mischtyp		5 (7,0 %)
nicht invasiver Morbus Paget		3 (4,2 %)
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	11 (15,5 %)
	LCIS	1 (1,4 %)
gesamt		71 (100 %)
Metastasen		
Malignes Melanom		3
Zervix-Karzinom		
AML		
Malignome gesamt		514

*Prozentangaben beziehen sich auf Anteile an allen invasiven bzw. nicht invasiven Befunden

4.2 Morphologie in den T1-gewichteten Aufnahmen vor Kontrastmittelapplikation

4.2.1 Rand

Einen unscharfen Rand wiesen 85,2 % der invasiven Karzinome auf. Alle 9 inflammatorischen Karzinome waren unscharf begrenzt, Mischtypen zu 84,3 %. Von den 2 muzinös und den 4 papillär differenzierten invasiven Befunden zeigte jeweils die Hälfte einen unscharfen Rand.

Nicht invasive Karzinome zeigten zu 83,1 % eine unscharfe Begrenzung. Lobuläre in situ Karzinome wiesen zu 100 % (5/5) einen unscharfen Rand auf, ebenso alle drei nicht invasiven Paget-Karzinome. 2 von 3 Metastasen hingegen waren durch einen glatten Rand charakterisiert (siehe Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3 Rand maligner Tumoren

	Ca-Typ		glatt	unscharf	gesamt
Invasive Karzinome	invasiv duktal		35 (14,1%)	214 (85,9%)	249
	invasiv lobulär		12 (13,6%)	76 (86,4%)	88
	tubulär		3 (14,3%)	18 (85,7%)	21
	medullär		1 (25,0%)	3 (75,0%)	4
	muzinös		1 (50,0%)	1 (50,0%)	2
	papillär		2 (50,0%)	2 (50,0%)	4
	Mischtyp		8 (15,7%)	43 (84,3%)	51
	Sonderformen	inflammatorisch Morbus Paget neuroendokrin andere seltene	0	9 (100%)	9
0			1 (100%)	1	
1 (25,0%)			3 (75,0%)	4	
2 (28,6%)			5 (71,4%)	7	
gesamt		65 (14,8%)	375 (85,2%)	440	
Nicht invasive Karzinome	DCIS		7 (15,2%)	39 (84,8%)	46
	LCIS		0	5 (100%)	5
	Mischtyp		1 (20,0%)	4 (80,0%)	5
	nicht invasiver Morbus Paget		0	3 (100%)	3
	Benigne mit CIS		4 (33,3%)	8 (66,6%)	12
gesamt		12 (16,9%)	59 (83,1%)	71	
Metastasen			2 (66,7%)	1 (33,3%)	3
Malignome gesamt			79 (15,4%)	435 (84,6%)	514

Unter den 279 benignen Befunden fanden sich 141 glatt berandete (50,5 %) und 132 mit unscharfem Rand (47,3 %). 6 der Herde ließen sich nicht eindeutig vom umgebenden Parenchym abgrenzen.

Für invasive Tumoren lagen die Sensitivität des Malignitäts-Kriteriums „unscharfer Rand“ bei 85,2 % und die diagnostische Genauigkeit (Accuracy) bei 67,9 %. Für nicht invasive Karzinome betrug die Sensitivität 83,1 %, und die diagnostische Genauigkeit 66,8 %. Die Spezifität betrug 50,5 %. Der positive Vorhersagewert lag bei 76,7 %, der negative bei 64,1 %.

Für die Beurteilung des Randes eines Befundes in Abhängigkeit von seiner Dignität ergab sich eine Signifikanz von $p < 0,001$, somit besteht ein hochsignifikanter Unterschied in der Randstruktur von benignen und invasiven malignen Befunden.

Auch beim Zusammenfassen der invasiven und nicht invasiven Befunde bleibt die Signifikanz unverändert bei $p < 0,001$. Ebenso bestand für die Differenzierung zwischen benignen Befunden und nicht invasiven Karzinomen ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

4.2.2 Form

Auch die Form der Herdbefunde wurde in den T1-gewichteten Aufnahmen beurteilt, die vor Kontrastmittel-Applikation angefertigt worden waren. Zur Kategorie „irregulär“ zählten wir auch drei linear („strichförmig“) imponierende Herde.

67,0 % (295/440) der invasiven Karzinome wiesen eine irreguläre, retikuläre oder sternförmige Gestalt auf, wobei der größte Anteil sternförmig war. Andererseits zeigten sich auch 33,0 % der invasiven Karzinome rund oder lobuliert.

Nicht invasive Karzinome erschienen zu 73,2 % irregulär, retikulär oder sternförmig. Benigne Herde mit Übergang in Strukturen eines Carcinoma in situ allerdings waren zu 66,7 % (8/12) rund. Nur ein einziger der nicht invasiven Tumoren erschien lobuliert, wobei es sich um einen benignen Herd mit Übergang in Strukturen eines CIS handelte (siehe Tabelle 4.4).

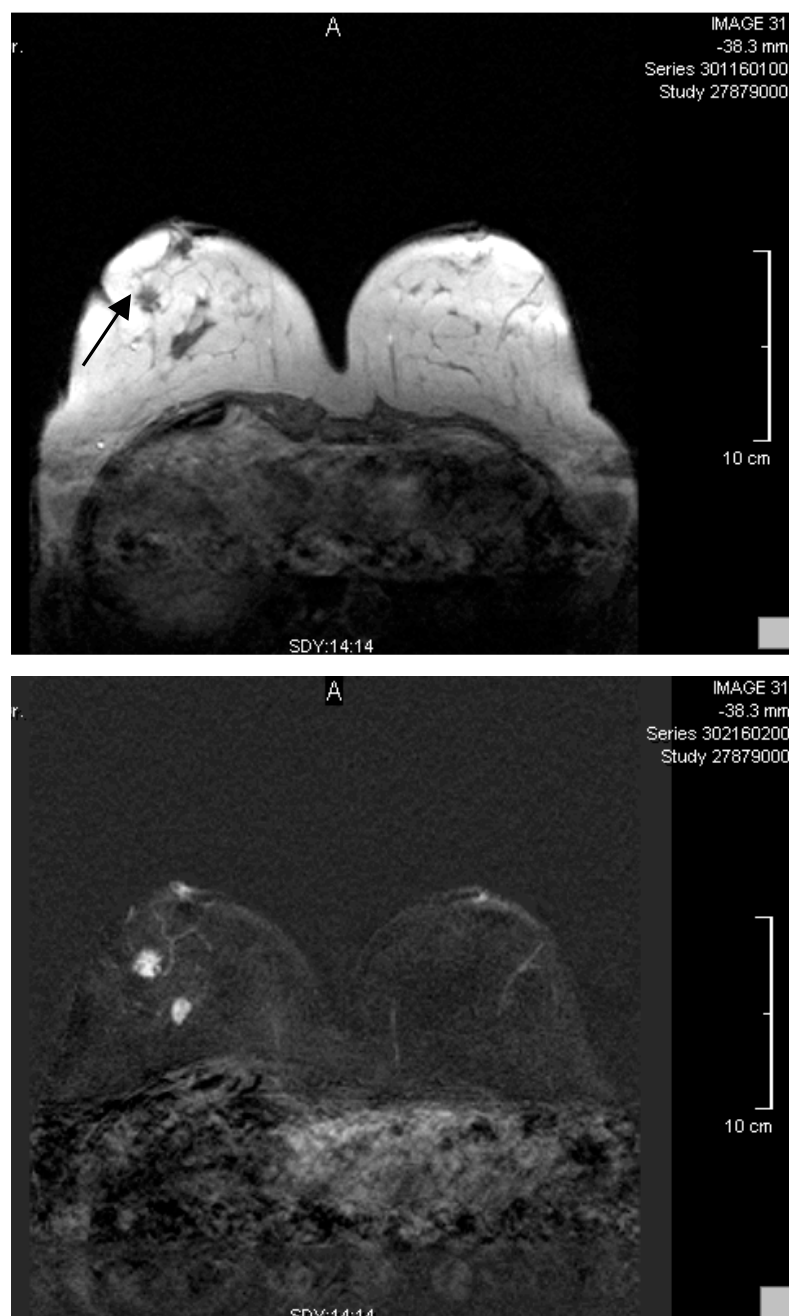


Abbildung 4.1 sternförmiger Herdbefund; 68-jährige Patientin mit invasivem Karzinom vom Mischtyp

Oben: T1-gewichtete Aufnahme vor Kontrastmittel-Applikation

Unten: T1-gewichtete Aufnahmen 1 min nach Applikation von 0,1 mmol Gd-DTPA, Subtraktionsbild

Tabelle 4.4 Form maligner Läsionen

Ca-Typ		rund	lobuliert	irregulär	stern- förmig	retikulär	ge- samt
Invasive Karzinome							
inv. duktal		69 (27,7)	18 (7,2)	60 (24,1)	94 (37,8)	8 (3,2)	249
inv. lobulär		19 (21,6)	5 (5,7)	31 (35,2)	24 (27,3)	9 (10,2)	88
tubulär		6 (28,6)	0	8 (38,1)	7 (33,3)	0	21
medullär		1 (25,0)	0	1 (25,0)	2 (50,0)	0	4
muzinös		1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	0	2
papillär		1 (25,0)	1 (25,0)	0	2 (50,0)	0	4
Misch- typen	duktal + lobulär	2 (10,0)	0	8 (40,0)	9 (45,0)	1 (5,0)	20
	atyp.muzinös	2 (50,0)	0	0	2 (50,0)	0	4
	andere	13 (48,1)	0	4 (14,8)	9 (33,3)	1 (3,7)	27
Sonder- formen	inflammatorisch	0	0	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)	9
	Paget Ca	0	0	1 (100)	0	0	1
	neuroendokrin	2 (50,0)	1 (25,0)	0	1 (25,0)	0	4
	andere seltene	4 (57,1)	0	0	2 (28,6)	1 (14,3)	7
gesamt		120 (27,3)	25 (5,7)	116 (26,4)	157 (35,7)	22 (5,0)	440
Nicht invasive Karzinome							
DCIS		7 (15,2)	0	25 (54,3)	9 (19,6)	5 (10,9)	46
LCIS		1 (20,0)	0	2 (40,0)	0	2 (40,0)	5
Mischtyp		2 (40,0)	0	2 (40,0)	1 (20,0)	0	5
nicht invasiver Morbus Paget		0	0	2 (66,7)	1 (33,3)	0	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	7 (63,6)	1 (9,1)	2 (18,2)	0	1 (9,1)	11
	LCIS	1 (100)	0	0	0	0	1
gesamt		18 (25,4)	1 (1,4)	33 (46,5)	11 (15,5)	8 (11,3)	71
Metastasen		3 (100)	0	0	0	0	3
Malignome gesamt		141 (27,4)	26 (5,1)	149 (29,0)	168 (32,7)	30 (5,8)	514

*Zahlen in Klammern entsprechen Prozentangaben

Unter den 279 benignen Befunden fanden sich 201 (72,0 %) deren Form rund oder lobuliert war. Irregulär waren 60 (21,5 %), 11 waren sternförmig (3,9 %) und 6 retikulär (2,2 %); 1 Herd ließ sich aufgrund seiner Nichtabgrenzbarkeit zum Parenchym nicht beurteilen.

Fasst man eine sternförmige, irreguläre oder retikuläre Gestalt als Kennzeichen für Malignität zusammen, und ebenso eine runde oder lobulierte Form als Kennzeichen für Benignität, so ergab sich für invasive Karzinome eine Sensitivität von 67,0 % sowie eine diagnostische Genauigkeit

von 69,5 %. Für nicht invasive Karzinome betrugen die Sensitivität 73,2 % und die diagnostische Genauigkeit 69,5 %. Die Spezifität lag bei 72,0 %. Der positive prädiktive Wert errechnete sich mit 81,8 %, der negative prädiktive Wert mit 54,6 %.

Es ergab sich ein Wert von $p < 0,001$ und somit eine hohe Signifikanz für die Unterscheidung zwischen benignen Befunden und invasiven malignen Herden nach der Form gemäß oben genannten Gruppierungen. Ebenso fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen benignen Herden und nicht invasiven Karzinomen ($p < 0,001$), sowie zwischen den Entitäten „benigne“ und „maligne“ Befunde ($p < 0,001$).

4.2.3 Binnenstruktur in den T1-gewichteten Aufnahmen

Unter den invasiven Karzinomen fand sich ein Anteil von 72,3 % (318/440) mit inhomogener Binnenstruktur. Von den 4 atypisch muzinösen und den 2 muzinösen Karzinomen wiesen alle eine inhomogene Binnenstruktur auf. Neuroendokrine invasive Karzinome waren lediglich zur Hälfte (2/4) inhomogen strukturiert. Mischtypen zeigten sich nicht wesentlich inhomogener als reine Formen invasiver Karzinome.

Unter den nicht invasiven Formen zeigten 71,8 % (51/71) eine inhomogene Binnenstruktur. Dabei waren alle drei nicht invasiven Paget-Karzinome inhomogen strukturiert, ebenso 83,3 % benigner Tumoren mit Übergang zu CIS-Strukturen.

Bezogen auf alle malignen Tumoren waren es 72,2 % (siehe Tabelle 4.5).

Unter den 279 benignen Herden waren 117 (41,9 %) mit homogener und 162 (58,1 %) mit inhomogener Binnenstruktur.

Das Merkmal „inhomogene Binnenstruktur“ zeigte also für invasive Herde eine Sensitivität von 72,3 % und eine diagnostische Genauigkeit von 57,1 %. Für nicht invasive Herde ergaben sich eine Sensitivität von 71,8 % und eine diagnostische Genauigkeit von 56,9 %. Die Spezifität lag bei 41,9 %, der positive prädiktive Wert bei 69,6 % und der negative bei 45,0 %.

Für die Bewertung der Binnenstruktur zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied für die Differenzierung sowohl zwischen benignen Herden und invasiven Karzinomen ($p < 0,001$) als auch zwischen benignen und malignen Befunden ($p < 0,001$).

Hingegen fanden wir für die Unterscheidung zwischen invasiven und nicht invasiven Karzinomen sowie benignen Herden und in situ-Karzinomen keine Signifikanz ($p = 0,516$ bzw. $p = 0,24$).

Tabelle 4.5 Binnenstruktur der Karzinome

Ca-Typ		homogen	inhomogen	gesamt
Invasive Karzinome				
invasiv duktal		67 (26,9%)	182 (73,1%)	249
invasiv lobulär		29 (33,0%)	59 (67,0%)	88
tubulär		8 (38,1%)	13 (61,9%)	21
medullär		1 (25,0%)	3 (75,0%)	4
mucinös		0	2 (100%)	2
papillär		1 (25,0%)	3 (75,0%)	4
Mischtypen	duktal + lobulär	3 (15%)	17 (85%)	20
	atyp.mucinös	0	4 (100%)	4
	andere	8 (29,6%)	19 (70,4%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	1 (11,1%)	8 (88,9%)	9
	Morbus Paget	0	1 (100%)	1
	neuroendokrin	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4
	andere seltene	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7
gesamt		122 (27,7%)	318 (72,3%)	440
Nicht invasive Karzinome				
DCIS		13 (28,3%)	33 (71,7%)	46
LCIS		2 (40,0%)	3 (60,0%)	5
Mischtyp		3 (60,0%)	2 (40,0%)	5
nicht invasiver Morbus Paget		0	3 (100%)	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11
	LCIS	0	1 (100%)	1
gesamt		20 (28,2%)	51 (71,8%)	71
Metastasen		1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
Malignome gesamt		143 (27,8%)	371 (72,2%)	514

4.2.4 Signalintensität in den T1-gewichteten Aufnahmen

Beurteilt wurde die Signalintensität des Herdbefundes im Vergleich zum Drüsenparenchym im T1-gewichteten Bild vor Applikation des Kontrastmittels.

Von den 440 invasiven Karzinomen erschienen 49,8 % isointens und 49,5 % hypointens; hyperintens stellten sich lediglich 3 von 440 invasiven Karzinomen (0,7 %) dar, 2 invasive duktale sowie ein invasives lobuläres Karzinom.

Unter den nicht invasiven malignen Befunden stellten sich 81,7 % isointens und 16,9 % hypointens dar, nur ein nicht invasiver Morbus Paget erschien hyperintens (1,4 %) (siehe Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6 Signalintensität in den T1-gewichteten Aufnahmen

Ca-Typ		hyperintens	isointens	hypointens	gesamt
Invasive Karzinome					
invasiv duktal		2 (0,8%)	129 (51,8%)	118 (47,4%)	249
invasiv lobulär		1 (1,1%)	37 (42,0%)	50 (56,8%)	88
tubulär		0	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21
medullär		0	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4
muzinös		0	2 (100%)	0	2
papillär		0	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4
Mischtypen	duktal + lobulär	0	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20
	atyp.muzinös	0	0	4 (100%)	4
	andere	0	15 (55,6%)	12 (44,4%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	0	5 (55,5%)	4 (44,4%)	9
	Morbus Paget	0	1 (100%)	0	1
	neuroendokrin	0	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4
	andere seltene	0	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7
gesamt		3 (0,7%)	219 (49,8%)	218 (49,5%)	440
Nicht invasive Karzinome					
DCIS		0	37 (80,4%)	9 (19,6%)	46
LCIS		0	5 (100%)	0	5
Mischtyp		0	5 (100%)	0	5
nicht invasiver Morbus Paget		1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	0	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11
	LCIS	0	1 (100%)	0	1
gesamt		1 (1,4%)	58 (81,7%)	12 (16,9%)	71
Metastasen		0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
Malignome gesamt		4 (0,8%)	278 (54,1%)	232 (45,1%)	514

*Signalintensität der Läsion in Relation zu der des umgebenden Drüsenparenchyms

Die benignen Befunde waren zu 54,8 % (153/279) isointens, 41,2 % (115/279) stellten sich hypointens dar, 3,9 % (11/279) waren hyperintens in der T1-gewichteten Aufnahme.

Die Sensitivität bei invasiven Karzinomen für das Merkmal „Hypointensität in den T1-gewichteten Aufnahmen“ betrug in unserer Population 49,5 %. Für nicht invasive Tumoren lag sie bei 16,9 %. Die Spezifität betrug 58,7 %, der positive prädiktive Wert 66,9 % und der negative prädiktive Wert 36,8 %.

Es ließ sich für die Signalintensität in den T1-gewichteten Aufnahmen weder für die Unterscheidung zwischen benignen Herden und invasiven Karzinomen noch für die Differenzierung benigner und maligner (invasiver und nicht invasiver) Befunde eine Signifikanz ermitteln ($p = 0,016$ bzw. $p = 0,162$). Hingegen fanden wir eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) für den Vergleich benigner Befunde und nicht invasiver Karzinome.

4.2.5 Ausrichtung des Herdes in Bezug auf die Mamille

Wir bewerteten eine in den T1-gewichteten Aufnahmen erkennbare Orientierung der Längsachse des Herdes zur Mamille hin (antegrad, siehe Abbildung 4.2(a)) oder parallel zur Mamillenebene (orthograd, siehe Abbildung 4.2(b)).

Von den invasiven Karzinomen waren 45,7 % (201/440) zur Mamille hin gerichtet (antegrad orientiert), 6,8 % (30/440) zeigten eine orthograde Ausrichtung.

Nicht invasive Karzinome wiesen in 46,5 % (33/71) eine antegrade und in 5,6 % (4/71) eine orthograde Orientierung auf (siehe Tabelle 4.7).

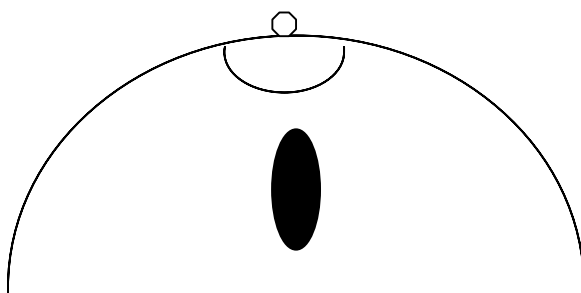


Abbildung 4.2(a)
Herdbefund zur Mamille hin
ausgerichtet (antegrad)

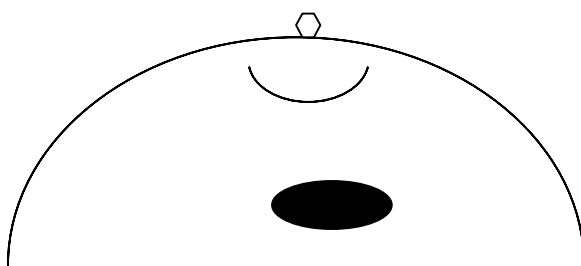


Abbildung 4.2(b)
Herdbefund parallel zur
Mamillenebene (orthograd)

Tabelle 4.7 Ausrichtung der Längsachse des Herdes in Bezug auf die Mamille

Ca-Typ		keine Aus- richtung	antegrad	orthograd	gesamt
Invasive Karzinome					
invasiv duktal		118 (47,4%)	121 (48,6%)	10 (4,0%)	249
invasiv lobulär		35 (39,8%)	44 (50,0%)	9 (10,2%)	88
tubulär		12 (57,1%)	6 (28,5%)	3 (14,3%)	21
medullär		2 (50,0%)	2 (50,0%)	0	4
muzinös		1 (50,0%)	1 (50,0%)	0	2
papillär		2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	4
Mischtypen	duktal + lobulär	8 (40,0%)	8 (40,0%)	4 (20,0%)	20
	atypisch muzinös	2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	4
	andere	18 (66,7%)	8 (29,6%)	1 (3,7%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0	9
	Morbus Paget	1 (100%)	0	0	1
	neuroendokrin	2 (50%)	1 (25%)	1 (25,0%)	4
	andere seltene	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0	7
gesamt		209 (47,5%)	201 (45,7%)	30 (6,8%)	440
Nicht invasive Karzinome					
DCIS		18 (39,1%)	24 (52,2%)	4 (8,7%)	46
LCIS		1 (20,0%)	4 (80,0%)	0	5
Mischtyp		4 (80,0%)	1 (20,0%)	0	5
nicht invasiver Morbus Paget		2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	8 (62,7%)	3 (27,3%)	0	11
	LCIS	1 (100%)	0	0	1
gesamt		34 (47,9%)	33 (46,5%)	4 (5,6%)	71
Metastasen		2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	3
Malignome gesamt		245 (47,7%)	234 (45,5%)	35 (6,8%)	514

Histologisch benigne Herde waren in 38,4 % (107/279) zur Mamille hin ausgerichtet (antegrad), 30 zeigten eine orthograde Orientierung (10,8 %). Bei der ausschließlichen Betrachtung von Fibroadenomen, als soliden Strukturen, waren 37,2 % (32/86) von diesen antegrad und 9,3 % (8/86) orthograd zur Mamille ausgerichtet.

Für die Berechnung für benigne gegen maligne Befunde betrug der Wert für $p = 0,13$, damit liegt hierfür keine Signifikanz vor. Für gutartige Neoplasien gegen invasive bzw. nicht invasive Karzinome lag der Wert von p bei 0,152 bzw. 0,435, damit ergab sich auch hier keine Signifikanz.

4.3 Kontrastmittelanreicherungs-Verhalten

4.3.1 Plateau, Wash-out

Bewertet wurde hier der Signalintensitäts-Zeit-Verlauf der Kontrastmittelanreicherung des betrachteten Herdbefundes. Ein Plateau bezeichnete ein Ausbleiben eines weiteren Signalanstieges über den Verlauf der dynamischen Messung nach raschem initialen Wash-in, ein Wash-out eine deutliche Signalminderung (Abbildung 4.3).

Ein Plateau-Phänomen zeigten 19,1 % (84/440) invasiver Karzinome und 23,9 % (17/71) nicht invasiver Karzinome. Ein Wash-out-Phänomen hingegen wiesen 74,1 % (326/440) der invasiven und 46,5 % (33/71) der nicht invasiven malignen Befunde auf.

95,6 % aller invasiven duktaalen Karzinome zeigten ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen.

Ein stetes Anreicherungsverhalten beobachteten wir in lediglich 6,8 % der invasiven aber in 29,6 % der nicht invasiven Herde, darunter alle 5 lobulären in situ-Karzinome. Alle 3 Metastasen zeigten ein Wash-out-Phänomen (siehe Tabelle 4.8).

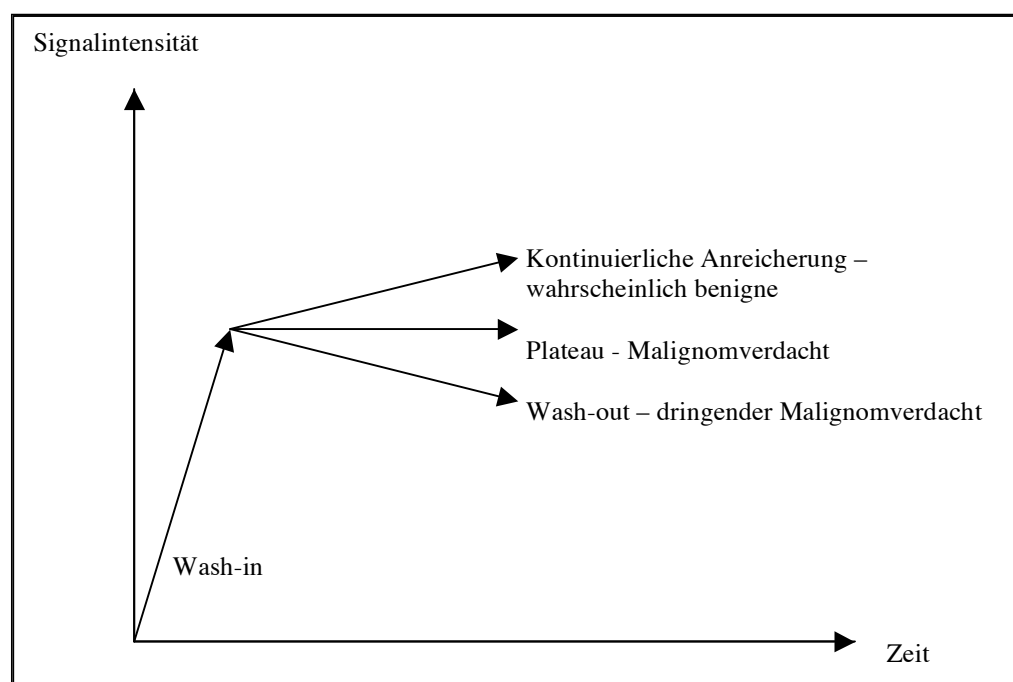


Abbildung 4.3 Signalintensitäts-Zeit-Kurve (nach Kaiser WA, 1993)

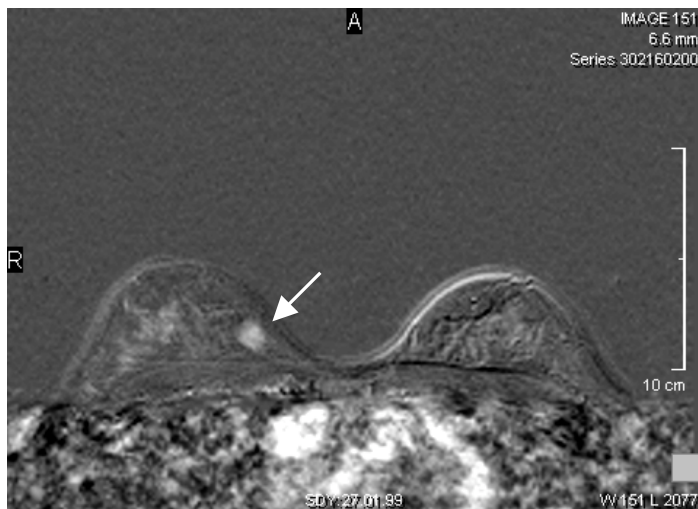


Abbildung 4.4(a)

Wash-out-Phänomen:

43-jährige Patientin mit
invasivem duktalem Karzinom;
1 min nach Applikation von 0,1
mmol/kg KG Gd-DTPA

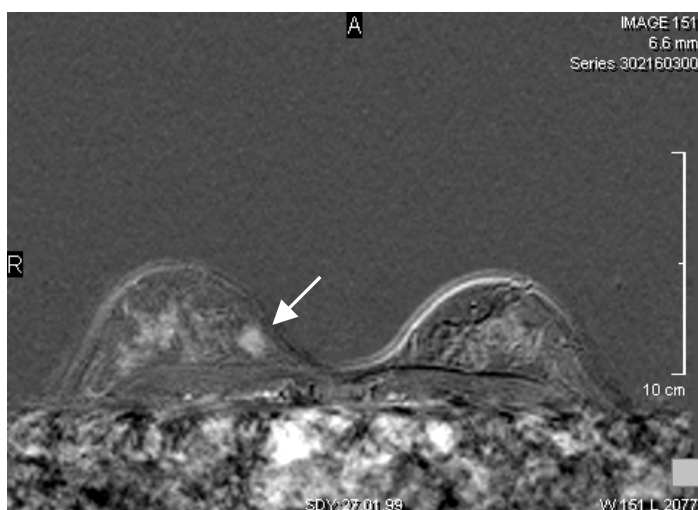


Abbildung 4.4(b)

2 min nach Applikation von 0,1
mmol/kg KG Gd-DTPA:
Signalminderung des
anreichernden Herdes



Abbildung 4.4(c)

7 min nach Applikation von 0,1
mmol/kg KG Gd-DTPA:
deutliche Signalminderung – das
Kontrastmittel ist fast vollständig
„ausgewaschen“

Tabelle 4.8 Kontrastmittelanreicherungsverhalten - Plateau, Wash-out

Ca-Typ		Plateau	Wash-out	progrediente Anreicherung	gesamt
Invasive Karzinome					
invasiv duktal		43 (17,3%)	195 (78,3%)	11 (4,4%)	249
invasiv lobulär		28 (31,8%)	51 (58,0%)	9 (10,2%)	88
tubulär		1 (4,8%)	17 (81,0%)	3 (14,3%)	21
medullär		0	4 (100%)	0	4
muzinös		1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	2
papillär		0	4 (100%)	0	4
Mischtypen	duktal + lobulär	6 (30,0%)	13 (65,0%)	1 (5,0%)	20
	atyp.muzinös	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0	4
	andere	1 (3,7%)	22 (81,5%)	4 (14,8%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	1 (11,1%)	7 (77,7%)	1 (11,1%)	9
	Morbus Paget	0	1 (100%)	0	1
	neuroendokrin	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0	4
	andere seltene	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0	7
gesamt		84 (19,1%)	326 (74,1%)	30 (6,8%)	440
Nicht invasive Karzinome					
DCIS		12 (26,1%)	24 (52,2%)	10 (21,7%)	46
LCIS		0	0	5 (100%)	5
Mischtyp		1 (20,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)	5
nicht invasiver Morbus Paget		1 (33,3%)	0	2 (66,6%)	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	3 (27,3%)	6 (54,5%)	2 (18,2%)	11
	LCIS	0	0	1 (100%)	1
gesamt		17 (23,9%)	33 (46,5%)	21 (29,6%)	71
Metastasen		0	3 (100%)	0	3
gesamt		101 (19,6%)	362 (70,4%)	51 (9,9%)	514

Unter den benignen Herden zeigten 57 von 279 (20,4 %) ein Plateau-Phänomen und ebenfalls 57 von 279 ein Wash-out. Ein stetes Kontrastmittel-Anreicherungsverhalten wiesen 165 der benignen Herdbefunde auf (59,1 %).

Fasst man Plateau- und Wash-out-Phänomen als malignomtypisches Signalverhalten zusammen, so ergab sich für invasive Karzinome eine Sensitivität von 93,2 % und eine diagnostische Genauigkeit von 76,6 %; für nicht invasive Karzinome erhielten wir eine Sensitivität von 70,4 % und eine diagnostische Genauigkeit von 64,8 %. Die Spezifität lag bei 59,1 %, der positive prädiktive Wert bei 80,2 % und der negative prädiktive Wert bei 76,4 %.

Bei der statistischen Auswertung mittels des exakten Fisher-Tests ergibt sich sowohl für die Unterscheidung von benignen und malignen Befunden als auch die benignen Neoplasien und invasiven Malignomen sowie von benignen Herden und nicht invasiven Karzinomen ein Wert von $p < 0,001$, das heißt es besteht eine Signifikanz bezüglich der Unterscheidung dieser Entitäten.

4.3.2 Kontrastmittelanreicherungsmuster

Die Beurteilung des Kontrastmittelanreicherungsverhaltens erfolgte nach dem Verteilungsmuster des Kontrastmittels innerhalb des betreffenden Herdes. Die Unterteilung erfolgte dabei nach den Kategorien homogen, also eine gleichmäßige Anreicherung, zentrifugal (Kontrastmittelanreicherung von zentral nach peripher), zentripetal (Enhancement erfolgt von peripher nach zentral), segmental (den Drüsenstrukturen entsprechend) oder inhomogen (keinem der zuvor aufgeführten Muster entsprechend).

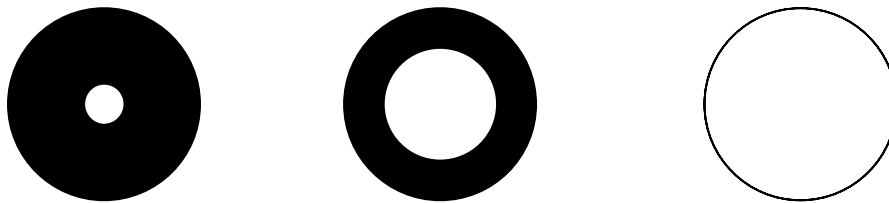


Abbildung 4.5(a) zentrifugales Enhancement; die Kontrastmittelanreicherung erfolgt von zentral nach peripher (helle Gebiete = Anreicherung)

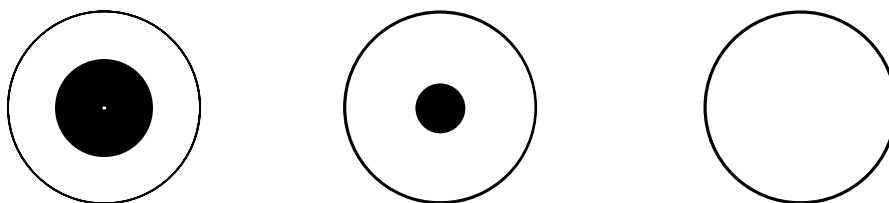


Abbildung 4.5(b) zentripetales Enhancement; das Kontrastmittel verteilt sich von peripher nach zentral (helle Gebiete = Anreicherung)

Unter den invasiven Karzinomen zeigten 47,3 % ein inhomogenes und 34,8 % ein zentripetales Kontrastmittelanreicherungsverhalten; 12,3 % reicherten das Kontrastmittel homogen an, 4,5 % segmental und lediglich 1,1 % wiesen ein zentrifugales Anreicherungsverhalten auf. 86,8 % der invasiven dukalen Karzinome zeigten ein inhomogenes oder zentripetales Anreicherungsmuster, während invasive lobuläre Karzinome mit 11,4 % den größten Anteil an segmental anreichernden invasiven Malignomen besaßen.

Nicht invasive Karzinome wiesen, ähnlich wie die invasiven Karzinome, zu 49,3 % eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung auf, allerdings zeigten sie zu 25,4 % ein segmentales und zu 18,3 % ein homogenes Anreicherungsmuster. In 28,3 % duktaler in situ-Karzinome sowie in 20,0 % (je 1 von 5) lobulärer und Mischtyp- in situ-Karzinome beobachteten wir eine segmentale Anreicherung des Gd-DTPA; außerdem in einem der drei nicht invasiven Morbus Paget. Allerdings wies auch der größte Teil nicht invasiver Karzinome ein inhomogenes Anreicherungsverhalten auf (52,2 % duktaler in situ-Karzinome, 60 % (3 von 5) lobulärer in situ-Karzinome und 40 % (2/5) nicht invasiver Mischtypen) (siehe Tabelle 4.9).

Unter den benignen Herden reicherten 57,0 % (159/279) das Kontrastmittel inhomogen an, 32,6 % (91/279) zeigten ein homogenes Anreicherungsmuster. Eine zentrifugale Anreicherung beobachteten wir in 13 Fällen (4,7 %) und eine zentripetale in 10 Fällen (3,6 %). 3 der 279 Herde wiesen eine segmentale Kontrastmittelanreicherung auf (1,1 %). Bei 3 der Herde konnte das Anreicherungsmuster aufgrund der geringen Größe nicht bestimmt werden.

Fasst man ein zentripetales, segmentales oder inhomogenes Kontrastmittelenhancement als Kennzeichen für Malignität zusammen, so erhält man für invasive Karzinome eine Sensitivität von 86,6 % und eine diagnostische Genauigkeit von 62,2 %, für nicht invasive Karzinome eine Sensitivität von 81,7 % und eine diagnostische Genauigkeit von 59,5 %. Die Spezifität betrug in unserem Patientengut 37,3 %, der positive Vorhersagewert für Malignität 71,9 % und der negative Vorhersagewert 58,8 %.

Der exakte Test nach Fisher ergibt für die Entitäten benigne – maligne Herde sowie benigne Befunde – invasive Karzinome einen Wert von $p < 0,001$; für den Vergleich von gutartigen Tumoren und nicht invasiven Karzinomen beträgt $p = 0,001$. Somit besteht zwischen all diesen Entitäten ein signifikanter Unterschied bezüglich der Ausprägung dieses Merkmals.

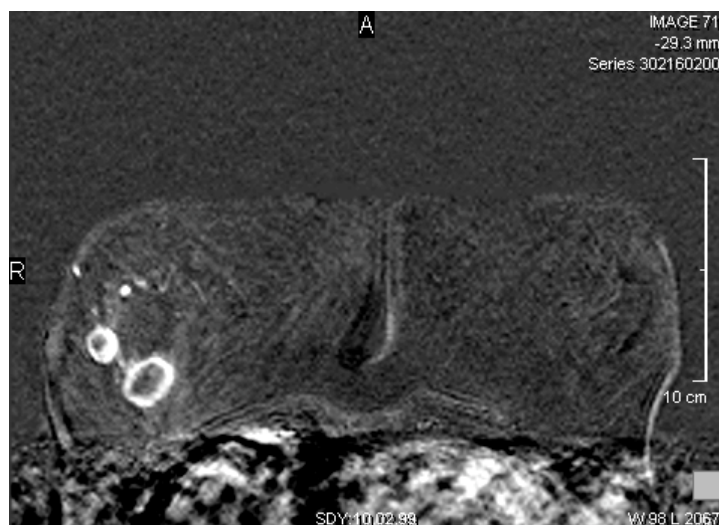


Abbildung 4.6(a)

77-jährige Patientin mit invasivem duktalem Karzinom; 1 min nach Applikation von 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA – der periphere Bereich des anreichernden Herdes zeigt ein ringförmiges Enhancement

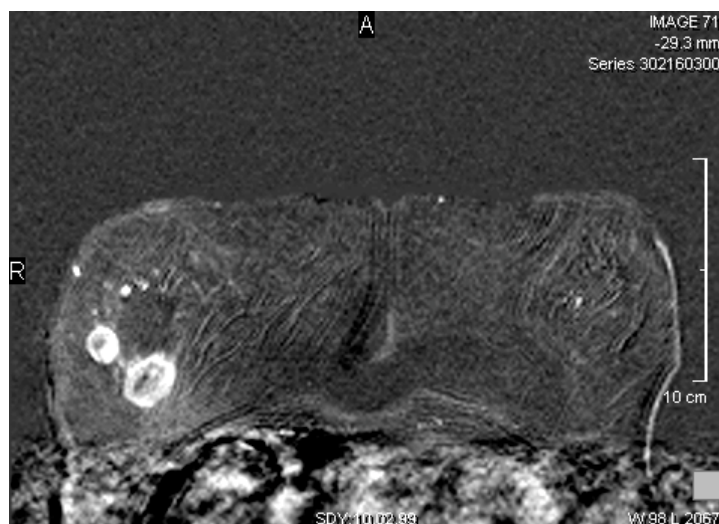


Abbildung 4.6(b)

2 min nach Kontrastmittelapplikation – eine Verteilung des Kontrastmittels zum Zentrum des Herdes hin ist erkennbar

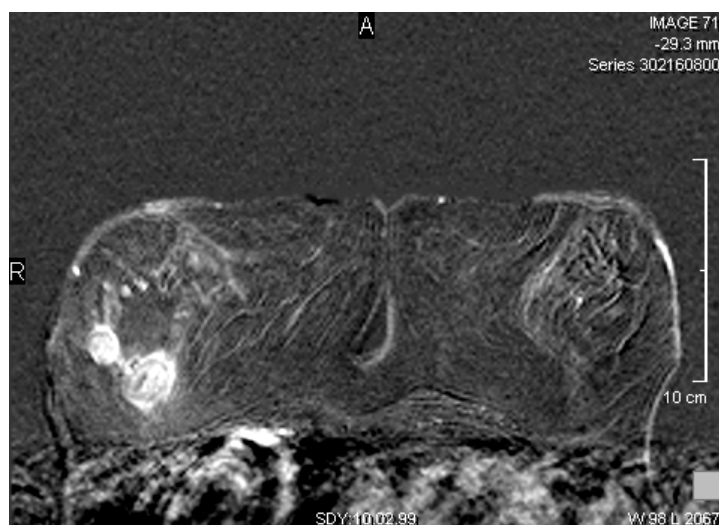


Abbildung 4.6(c)

7 min nach Applikation von Gd-DTPA – auch der zentrale Bezirk hat jetzt angereichert

Tabelle 4.9 Kontrastmittelanreicherungsmuster

Ca-Typ		Homogen	Inhomogen	Zentri-fugal	Zentri-petal	Segmen-tal	Gesamt
Invasive Karzinome							
invasiv duktal		24 (9,6)	113 (45,4)	2 (0,8)	103 (41,4)	7 (2,8)	249
invasiv lobulär		13 (14,8)	40 (45,5)	2 (2,3)	23 (26,1)	10 (11,4)	88
tubulär		5 (23,8)	12 (57,1)	0	4 (19,0)	0	21
medullär		0	2 (50,0)	1 (25,0)	0	1 (25,0)	4
muzinös		0	2 (100)	0	0	0	2
papillär		1 (25,0)	3 (75,0)	0	0	0	4
Misch-typen	duktal + lobulär	4 (20,0)	6 (30,0)	0	9 (45,0)	1 (5,0)	20
	atypisch muzinös	0	1 (25,0)	0	3 (75,0)	0	4
	weitere	5 (18,5)	16 (59,3)	0	5 (18,5)	1 (3,7)	27
Sonder-formen	inflammatorisch	1 (11,1)	6 (66,7)	0	2 (22,2)	0	9
	Morbus Paget	0	1 (100)	0	0	0	1
	neuroendokrin	0	3 (75,0)	0	1 (25,0)	0	4
	andere	1 (14,3)	3 (42,9)	0	3 (42,9)	0	7
gesamt		54 (12,3)	208 (47,3)	5 (1,1)	153 (34,8)	20 (4,5)	440
Nicht invasive Karzinome							
DCIS		6 (13,0)	24 (52,2)	0	3 (6,5)	13 (28,3)	46
LCIS		1 (20,0)	3 (60,0)	0	0	1 (20,0)	5
Mischtyp		2 (40,0)	2 (40,0)	0	0	1 (20,0)	5
nicht invasiver Morbus Paget		1 (33,3)	1 (33,3)	0	0	1 (33,3)	3
benigne Herde mit Übergang in CIS	DCIS	3 (27,3)	4 (36,4)	0	2 (18,2)	2 (18,2)	11
	LCIS	0	1 (100)	0	0	0	1
gesamt		13 (18,3)	35 (49,3)	0	5 (7,0)	18 (25,4)	71
Metastasen		0	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0	3
gesamt		67 (13,0)	244 (47,5)	6 (1,2)	159 (30,9)	38 (7,4)	514

*Zahlen in Klammern entsprechen Prozentangaben

4.3.3 Septen

Von 440 invasiven Karzinomen enthielten 6 Herde nicht anreichernde Septen (1,4 %), 2 invasive duktale und 2 invasive lobuläre Karzinome, ein muzinöses sowie ein Mischtyp-Karzinom;

3 weitere Befunde zeigten Kontrastmittel anreichernde (enhancende) Septen (0,7 %), darunter 2 invasive duktale und ein invasives Mischtyp-Karzinom (siehe Tabelle 4.10).

Kein reines in situ-Karzinom enthielt nicht anreichernde Septen; lediglich 2 von 11 (18,2 %) benignen Herden mit Übergang in Strukturen eines DCIS wiesen als einzige nicht invasive Tumoren nicht anreichernde Septen auf. Unter den nicht invasiven Malignomen fand sich ein DCIS mit enhancenden Septen.

Keine der 3 Metastasen zeigte interne Septierungen.

Tabelle 4.10 Septen maligner Befunde

Ca-Typ		Septen		gesamt
		nicht anreichernd	anreichernd	
Invasive Karzinome				
invasiv duktal		2 (0,8%)	2 (0,8%)	249
invasiv lobulär		2 (2,3%)	0	88
tubulär		0	0	21
medullär		0	0	4
muzinös		1 (50%)	0	2
papillär		0	0	4
Mischtypen	duktal + lobulär	0	0	20
	atypisch muzinös	0	0	4
	andere	1 (3,7%)	1 (3,7%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	0	0	9
	Morbus Paget	0	0	1
	neuroendokrin	0	0	4
	andere seltene	0	0	7
gesamt		6 (1,4%)	3 (0,7%)	440
Nicht invasive Karzinome				
DCIS		0	1 (2,2%)	46
LCIS		0	0	5
Mischtyp		0	0	5
nicht invasiver Morbus Paget		0	0	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	2 (18,2%)	0	11
	LCIS	0	0	1
gesamt		2 (2,8%)	1 (1,4%)	71
Metastasen		0	0	3
Malignome gesamt		8 (1,6%)	4 (0,8%)	514

Unter den benignen Herden wiesen 18,6 % (52/279) Septen auf, darunter waren 5 Herde, die Kontrastmittel anreichernde Septen enthielten.

Betreffs des Merkmals „keine internen Septierungen enthalten“ lag für invasive Karzinome die Sensitivität bei 98,0 % und die diagnostische Genauigkeit bei 58,3 %. Für nicht invasive Tumoren betrug die Sensitivität 95,8 % und die diagnostische Genauigkeit 57,2 %. Die Spezifität errechnete sich mit 18,6 %, der positive prädiktive Wert mit 68,9 % und der negative prädiktive Wert mit 81,3 %.

Der exakte Fisher-Test ergab sowohl für die Unterscheidung benigne – maligne Befunde als auch für gutartige Neoplasien – invasive Karzinome einen Wert $p < 0,001$, für die Entitäten benigne Herde – in situ-Karzinome betrug $p = 0,002$. Somit besteht zwischen all diesen Entitäten eine Signifikanz.

4.3.4 Blooming-Phänomen

Als Blooming-Effekt (oder Blooming-Phänomen) bezeichneten wir ein spätes peripheres Randenhancement mit zunehmender Unschärfe und Größenzunahme des zunächst glatt berandeten früh anreichernden Befundes.

Dieses Zeichen zeigten 65,9 % (290/440) der invasiven Karzinom-Herde. Invasive duktile Karzinome wiesen zu 67,9 % einen Blooming-Effekt auf, tubuläre Karzinome zu 76,2 % (16/21) und Mischtypen zu 72,5 % (37/51). Von 9 inflammatorischen Karzinomen wiesen 8 dieses Merkmal auf; unter den medullären, papillären und neuroendokrinen Karzinomen hingegen war es jeweils nur 1 von 4.

Nicht invasive Karzinome zeigten lediglich in 46,5 % ein Blooming-Phänomen; lobuläre in situ-Karzinome in keinem Fall (siehe Tabelle 4.11).

Unter den 279 benignen Befunden fanden sich 41 (14,7 %), die einen Blooming-Effekt zeigten.

Somit betrug die Sensitivität für Blooming als Merkmal für Malignität bei invasiven Karzinomen 65,9 % und die Genauigkeit (Accuracy) 75,6 %. Bei nicht invasiven Karzinomen fand sich eine Sensitivität von 53,5 %, daraus ergab sich eine Genauigkeit (Accuracy) von 69,4 %. Die Spezifität lag bei 85,3 %, der positive prädiktive Wert für Malignität bei 88,8 % und der negative prädiktive Wert bei 55,6 %.

Die Berechnung des Chi-Quadrat-Testes ergibt einen Wert von $p < 0,001$, also eine Signifikanz, zwischen benignen Befunden und sowohl allen malignen Neoplasien, invasiven Karzinomen sowie nicht invasiven Karzinomen.



Abbildung 4.7 Blooming-Phänomen schematisch

Die nach Bolusinjektion des Kontrastmittels (0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA) zunächst glatte Randkontur des früh anreichernden Herdes wird über den Verlauf der dynamischen Messung zunehmend unscharf.

Tabelle 4.11 Blooming-Zeichen bei Karzinomen

Ca-Typ		Blooming-Effekt	gesamt
Invasive Karzinome			
invasiv duktal		169 (67,9%)	249
invasiv lobulär		50 (56,8%)	88
tubulär		16 (76,2%)	21
medullär		1 (25%)	4
mucinös		1 (50%)	2
papillär		1 (25%)	4
Mischtypen	duktal + lobulär	12 (60%)	20
	atyp.mucinös	4 (100%)	4
	andere	21 (77,8%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	8 (88,9%)	9
	Morbus Paget	1 (100%)	1
	neuroendokrin	1 (25%)	4
	andere seltene	5 (71,4%)	7
gesamt		290 (65,9%)	440
Nicht invasive Karzinome			
DCIS		27 (58,7%)	46
LCIS		0	5
Mischtyp		3 (60%)	5
nicht invasiver Morbus Paget		1 (33,3%)	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	2 (18,2%)	11
	LCIS	0	1
gesamt		33 (46,5%)	71
Metastasen		1 (33,3%)	3
gesamt		324 (63,0%)	514

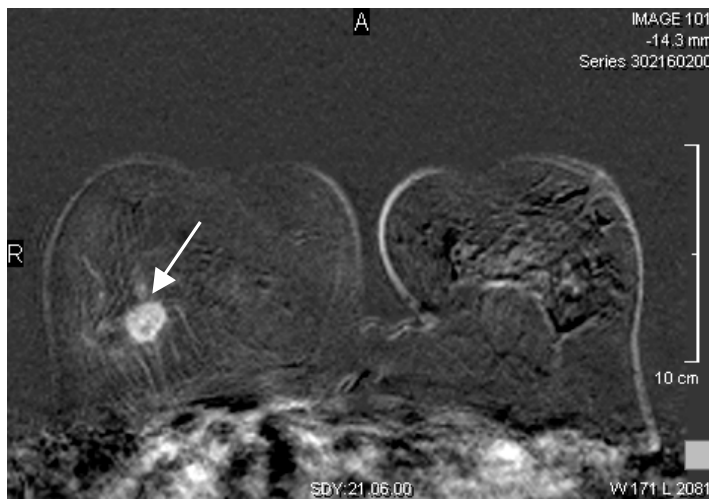


Abbildung 4.8(a)
Blooming-Phänomen;
58-jährige Patientin mit
Mischtyp-Karzinom;
1 min nach Applikation von 0,1
mmol Gd-DTPA –
der Randbereich des
anreichernden Herdes stellt sich
scharf begrenzt dar.

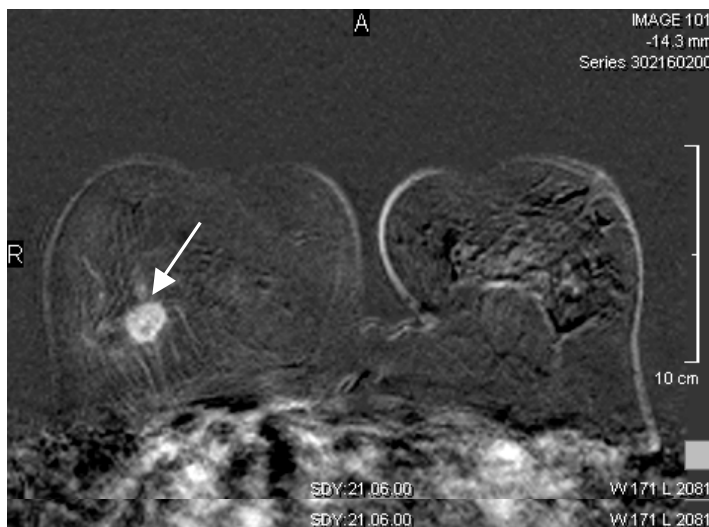


Abbildung 4.8(b)
Blooming-Phänomen;
58-jährige Patientin mit
Mischtyp-Karzinom;
2 min nach Applikation von 0,1
mmol Gd-DTPA –
die Kontur scheint unschärfer.

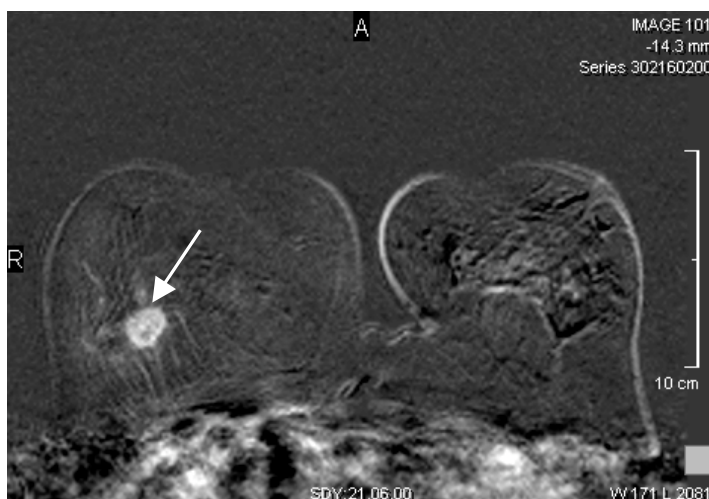


Abbildung 4.8(c)
Blooming-Phänomen;
58-jährige Patientin mit
Mischtyp-Karzinom;
7 min nach Applikation von 0,1
mmol Gd-DTPA – die
Randstruktur stellt sich nicht
mehr exakt dar, der Befund
scheint vergrößert.

4.3.5 Beurteilbare Gefäße

Wir unterteilten dieses Merkmal in direkt zuführende Gefäße (die Gefäßstruktur mündet unmittelbar in den betrachteten Herdbefund) und in prominente Gefäße (auffällige Gefäße in der betroffenen Mamma, die nicht mit dem Herd in Kontakt treten).

Von den invasiven Herden wiesen 50,5 % (225/443) zuführende Gefäßstrukturen auf, weitere 15,3 % (68/443) zeigten prominente Gefäße. Unter den nicht invasiven Karzinomen waren 21,1 % (15/71), die zuführende Gefäße aufwiesen, und 18,3 % mit prominenten Strukturen (siehe Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12 Auffällige Gefäßstrukturen in der Umgebung maligner Befunde

Typ		zuführend	prominent	gesamt
Invasive Karzinome				
invasiv duktal		131 (52,6%)	43 (17,3%)	249
invasiv lobulär		47 (53,4%)	12 (13,6%)	88
tubulär		8 (38,1%)	2 (9,5%)	21
medullär		2 (50,0%)	0	4
muzinös		1 (50,0%)	0	2
papillär		2 (50,0%)	1 (25,0%)	4
Mischtypen	duktal + lobulär	10 (50,0%)	3 (15,0%)	20
	atypisch muzinös	3 (75,0%)	0	4
	andere	7 (25,9%)	6 (22,2%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	6 (66,7%)	0	9
	Morbus Paget	0	0	1
	neuroendokrin	2 (50,0%)	0	4
	andere seltene	4 (57,1%)	1 (14,3%)	7
gesamt		223 (50,7%)	68 (15,5%)	440
Nicht invasive Karzinome				
DCIS		11 (23,9%)	11 (23,9%)	46
LCIS		0	1 (20,0%)	5
Mischtyp		1 (20,0%)	1 (20,0%)	5
nicht invasiver Morbus Paget		1 (33,3%)	0	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	2 (18,2%)	0	11
	LCIS	0	0	1
gesamt		15 (21,1%)	13 (18,3%)	71
Metastasen		1 (33,3%)	0	3
gesamt		239 (46,5%)	81 (15,8%)	514

Unter den benignen Herden fanden sich 37 (13,3 %) mit zuführendem und 39 (14,0 %) mit prominentem Gefäß.

Somit betrug die Sensitivität und die diagnostische Genauigkeit auffälliger Gefäßstrukturen in der Umgebung von Herdbefunden für invasive Tumoren 66,1 % bzw. 69,5 %, für nicht invasive Karzinome 39,4 % bzw. 56,1 %. Die Spezifität ergab 72,8 %, der positive prädiktive Wert für Malignität 80,8 % und der negative prädiktive Wert 51,1 %.

Der Wert von p (Signifikanz) betrug sowohl für die Differenzierung benigne – maligne Befunde, als auch für gutartige Neoplasien – invasive Karzinome jeweils $p < 0,001$, es bestand also ein signifikanter Unterschied.

Zwischen benignen Herden und nicht invasiven Karzinomen allerdings betrug $p = 0,82$; hier bestand folglich keine Signifikanz.

4.4 T2-gewichtete Aufnahmen

4.4.1 Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen

Bewertet wurde hier die Signalintensität des Herdes in den T2-gewichteten Aufnahmen im Vergleich zum Parenchym.

Hypointens zeigten sich 98,2 % (432/440) aller invasiven Karzinome, hyperintens hingegen erschienen 8 der 440 Karzinome (1,8 %). Unter den 249 invasiven duktaalen Karzinomen erschienen 247 signalarm (99,2 %), lobuläre Karzinome erwiesen sich zu 96,6 % als hypointens und tubuläre zu 95,2 %. Des Weiteren zeigte sich lediglich eines von 51 invasiven Karzinomen vom Mischtyp hyperintens, dieses wies eine muzinöse Komponente auf. Eines der invasiven muzinösen Karzinome erschien hypo-, das andere hyperintens. Von den 71 nicht invasiven Herden waren 67 hypointens (94,4%), lediglich 4 der 71 Herde erschienen signalreich (5,6 %) (siehe Tabelle 4.13).

Unter den 279 benignen Befunden zeigten 215 ein hypointenses Signal (77,1 %). 56 erschienen hyperintens zum Parenchym.

Die Sensitivität des Merkmals hypointens in T2-w Bildern für die Detektion invasiver Karzinome betrug in unserem Patientengut 98,2 %, die diagnostische Genauigkeit 60,6 %. Für nicht invasive Karzinome errechneten sich die Sensitivität mit 94,4 % und die diagnostische Genauigkeit mit 58,7 %. Die Spezifität lag bei 22,9 %, der positive Vorhersagewert betrug 70,0 % und der negative Vorhersagewert 81,2 %.

Der Wert von p betrug für die Differenzierung benigner und maligner Befunde $p < 0,001$, ebenso für die Unterscheidung benigner Herde und invasiver Karzinome; hier bestand also in beiden Fällen eine Signifikanz.

Für benigne Tumoren und in situ-Karzinome lag p bei 0,001.

Tabelle 4.13 Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen

Ca-Typ		hypointens	hyperintens	gesamt
Invasive Karzinome				
invasiv duktal		247 (99,2%)	2 (0,8%)	249
invasiv lobulär		85 (96,6%)	3 (3,4%)	88
tubulär		20 (95,2%)	1 (4,8%)	21
medullär		4 (100%)	0	4
muzinös		1 (50,0%)	1 (50,0%)	2
papillär		4 (100%)	0	4
Mischtypen	duktal + lobulär	20 (100%)	0	20
	atyp.muzinös	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4
	andere	27 (100%)	0	27
Sonderformen	inflammatorisch	9 (100%)	0	9
	Morbus Paget	1 (100%)	0	1
	neuroendokrin	4 (100%)	0	4
	andere seltene	7 (100%)	0	7
gesamt		432 (98,2%)	8 (1,8%)	440
Nicht invasive Karzinome				
DCIS		45 (97,8%)	1 (2,2%)	46
LCIS		5 (100%)	0	5
Mischtyp		5 (100%)	0	5
nicht invasiver Morbus Paget		3 (100%)	0	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11
	LCIS	1 (100%)	0	1
gesamt		67 (94,4%)	4 (5,6%)	71
Metastasen		2 (66,6%)	1 (33,3%)	3
gesamt		501 (97,5%)	13 (2,5%)	514

*Signalintensität der Läsion in Relation zu der des umgebenden Drüsenparenchyms

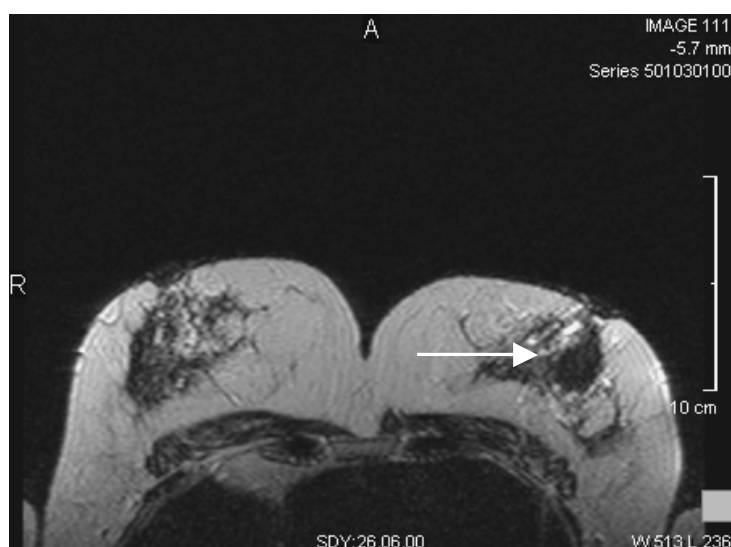
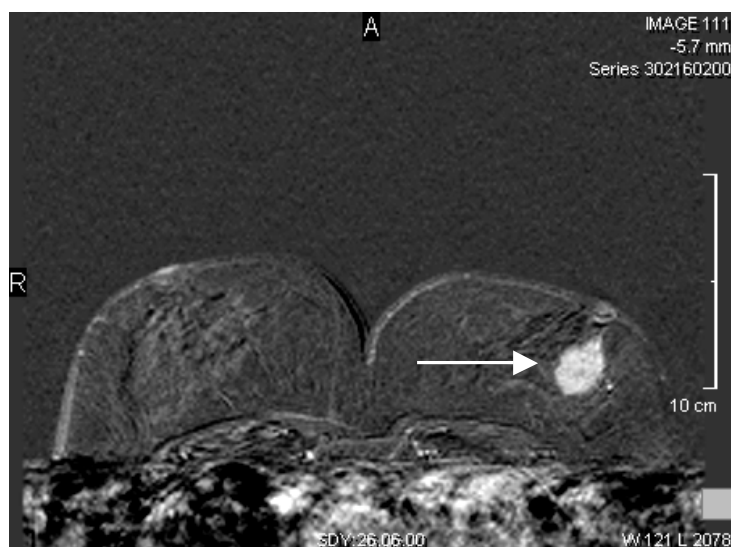


Abbildung 4.9 55-jährige Patientin mit großem invasivem duktalem Karzinom

Oben: T1-gewichtete Aufnahme, 1 min nach Applikation von 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA

Unten: T2-gewichtete Aufnahme - der Befund erscheint dunkler als das umgebende Drüsenparenchym

4.4.2 Root-sign und Hook-sign

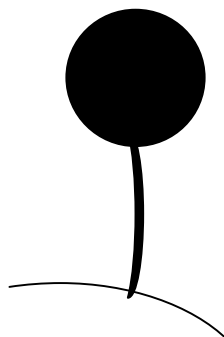
Als Root-sign bezeichneten wir „wurzelartige“ Ausläufer des Herdes in das umgebende Gewebe, als Hook-sign eine Verbindung des Befundes zum Pectoralis-Muskel über einen Ausläufer oder eine Ödemstrasse, die den Pectoralisfettsaum zwischen Drüsenparenchym und Brustmuskel durchbricht. Ein Herd konnte sowohl Root- als auch Hook-sign aufweisen.

Unter den invasiven Karzinomen wiesen 75,0 % (330/440) ein Root-sign auf, 37,7 % (166/440) ein Hook-sign. Den höchsten Anteil Root-sign fanden wir unter Karzinomen vom Mischtyp. Invasive duktale Karzinome zeigten ein Root-sign in 75,9 % und ein Hook-sign in 39,0 %, invasive lobuläre Karzinome wiesen ein solches in 43,2 % auf und inflammatorische Karzinome sogar in 77,8 % (7/9).

Hingegen zeigten von den nicht invasiven Karzinomen lediglich 29,6 % ein Root-sign sowie 12,7 % ein Hook-sign. Von 12 benignen Herden mit Übergang in CIS-Strukturen wies lediglich einer ein Root-sign auf. Keines der lobulären in situ-Karzinome besaß derartige Ausläufer (siehe Tabelle 4.14).



Abbildung 4.10(a) Root-sign (schematische Darstellung):
der Befund weist „wurzelartige“ Ausläufer ins umgebende Gewebe auf



M. pectoralis

Abbildung 4.10(b) Hook-sign (schematische Darstellung):
der Befund zeigt eine Verbindung zum Pectoralis-Muskel

Tabelle 4.14 Root-sign und Hook-sign in den T2-gewichteten Aufnahmen

Ca-Typ		Root-sign	Hook-sign	gesamt
Invasive Karzinome				
invasiv duktal		189 (75,9%)	97 (39,0%)	249
invasiv lobulär		65 (73,9%)	38 (43,2%)	88
tubulär		12 (57,1%)	3 (14,3%)	21
medullär		3 (75,0%)	3 (75,0%)	4
muzinös		2 (100%)	0	2
papillär		4 (100%)	3 (75,0%)	4
Mischtypen	duktal + lobulär	17 (85,0%)	7 (35,0%)	20
	atyp. muzinös	4 (100%)	1 (25,0%)	4
	andere	23 (85,2%)	5 (18,5%)	27
Sonderformen	inflammatorisch	7 (77,8%)	7 (77,8%)	9
	Morbus Paget	1 (100%)	0	1
	neuroendokrin	4 (100%)	0	4
	andere seltene	7 (100%)	3 (42,9%)	7
gesamt		331 (75,1%)	166 (37,7%)	440
Nicht invasive Karzinome				
DCIS		20 (43,5%)	8 (17,4%)	46
LCIS		0	0	5
Mischtyp		2 (40,0%)	1 (20,0%)	5
nicht invasiver Morbus Paget		1 (33,3%)	0	3
benigner Herd mit Übergang in CIS	DCIS	1 (9,1%)	0	11
	LCIS	0	0	1
gesamt		25 (35,2%)	9 (12,7%)	71
Metastasen		2 (66,7%)	2 (66,7%)	3
gesamt		358 (69,6%)	177 (34,4%)	514

Die benignen Befunde zeigten zu 15,7 % (44/279) ein Root-sign und zu 4,6 % (13/279) ein Hook-sign.

Die Sensitivität des Root-sign für invasive Karzinome betrug 75,1 % (diagnostische Genauigkeit 79,7 %), für nicht invasive Befunde lag sie bei 35,2 % (diagnostische Genauigkeit 59,8 %). Es zeigten sich eine Spezifität von 84,3 % und ein positiver Vorhersagewert von 89,1 %. Für das Hook-sign ergab sich eine Sensitivität von 37,7 % für invasive Befunde (diagnostische Genauigkeit 66,6 %) und von 12,7 % für nicht invasive Karzinome (diagnostische Genauigkeit 54,1 %). Die Spezifität lag bei 95,4 % und der positive Vorhersagewert betrug 93,2 %.

Der Wert von p betrug für alle 3 Gruppen (benigne Befunde gegen alle malignen, invasive und nicht invasive Karzinome) $p < 0,001$, es bestand also für alle diese Entitäten ein signifikanter Unterschied gegenüber benignen Tumoren.

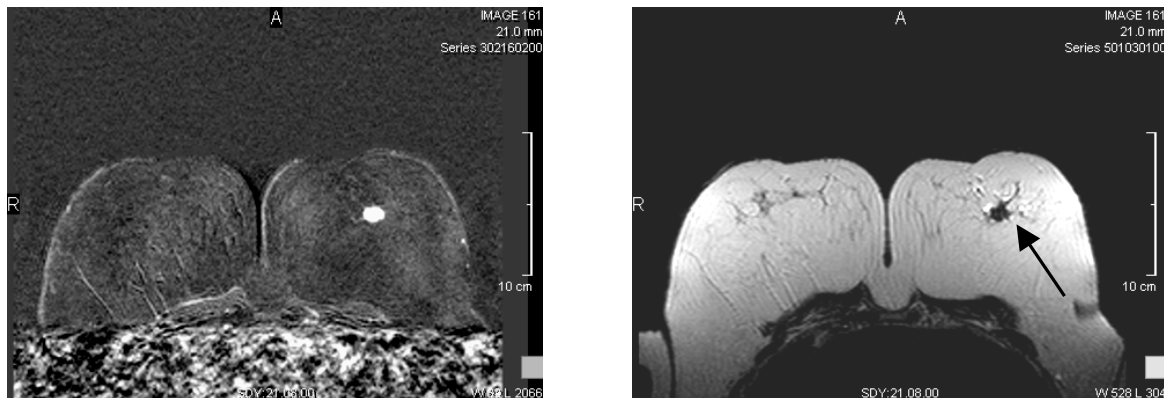


Abbildung 4.11(a) 64-jährige Patientin mit invasivem duktalem Karzinom und Root-sign

Links: T1-gewichtete Aufnahme 1 min nach Applikation von 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA

Rechts: T2-gewichtete Aufnahme – der Herd zeigt Ausläufer ins umgebende Gewebe



Abbildung 4.11(a) 68-jährige Patientin mit invasivem tubulärem Karzinom und Hook-sign

Links: T1-gewichtete Aufnahme 1 min nach Applikation von 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA

Rechts: T2-gewichtete Aufnahme – Ausläufer des Herdes treten mit dem Pectoralismuskel in Verbindung

4.5 Falsch negative Befunde

Die Malignitätskriterien bestehen heute vorwiegend aus kinetischen und morphologischen Daten der T1-Wichtung. Inwieweit die Zusatzkriterien und die Signalintensität im T2-Bild einen Nutzen bringen, sollte anhand der falsch negativ bewerteten Befunde ermittelt werden.

In der Befundung wurden 16 von 440 invasiven und sieben von 71 in situ Karzinomen falsch negativ bewertet. Eine malignomtypische Kontrastmittelkinetik zeigten dabei 62,5 % (10/16) der invasiven und 28,6 % (2/7) der nicht-invasiven Karzinome. Dem gegenüber steht bei richtig positiv bewerteten Karzinomen ein Anteil von 95,0 % (403/424) der invasiven und 75,0 % (48/64) der nicht-invasiven Fälle. Falsch negativ bewertete invasive Karzinome stellten sich zu 87,5 % (14/16) hypointens im T2-Scan dar, wogegen dies bei richtig bewerteten zu 98,6 % (418/424) der Fall war. Signalarm waren auch 85,7 % (6/7) der falsch negativ bewerteten in situ Karzinome. Dieses Merkmal ließ sich bei 95,3 % (61/64) der richtig positiv bewerteten CIS feststellen. Das Root-sign wiesen 75,0 % (12/16) der falsch negativen und 76,9 % (326/424) der richtig positiven invasiven Karzinome auf. Keines der falsch negativ bewerteten in situ-Karzinome zeigte Ausläufer, wohingegen richtig positive Befunde das Root-sign zu 39,1 % (25/64) und das Hook-sign zu 14,3 % (9/64) erkennen ließen. Falsch negativ bewertete invasive Karzinome gingen in 25,0 % (4/16) der Fälle mit dem Hook-sign einher, während richtig bewertete Karzinome diesen Ausläufertyp zu 38,4 % (163/424) zeigten.

Des Weiteren wurden in diese Studie nur herdförmige Veränderungen mit Kontrastmittelanreicherung aufgenommen. Naturgemäß gibt es invasive lobuläre und insbesondere auch nicht invasive Karzinome, welche nicht herdförmig umschrieben, sondern vielmehr diffus infiltrierend wachsen oder auf größere Gewebsabschnitte verteilt sind. Auch aufgrund der geringeren Zellzahl werden solche Tumoren weniger Gefäße benötigen und sich demnach in der dynamischen MRM nicht oder nur sehr diskret abbilden. Außerdem gilt für die dynamische MRM eine Grenze für die Entdeckung von Tumorherden von etwa 3 mm. Kleinere Herde werden sich auch aufgrund der fehlenden Angiogenese (Folkman, 1992) nicht abbilden. Von den untersuchten 1035 Patientinnen fanden sich 39 mit maligner Histologie und ohne umschriebenes Kontrastmittelenhancement. Rechnet man diese als falsch negative Herde ein, so sinkt die Sensitivität. Allerdings versagen in solchen Herden auch andere etablierte bildgebende Verfahren. Unter diesen Herden fanden sich auch 5 invasive Karzinome, von denen 2 aufgrund vorausgegangener Stanzbiopsien, 2 aufgrund starker Hormoneffekte bei Hormonersatztherapie

und einer aufgrund seiner thoraxwandnahen Lage, die eine Überlagerung mit dem Artefaktband des Herzens bedingte, nicht beurteilt werden konnten. Postoperativer Zustand und Hormonersatztherapie gelten an unserem Institut als Kontraindikation für eine MR-mammographische Untersuchung. Andere Institute teilen diese Meinung (Fischer, 2000). Ein lobuläres Karzinom zeigte nur ein diffuses Enhancement, der Herd wurde allerdings als suspekt für ein lobuläres Karzinom oder DCIS beschrieben. Die übrigen Herde waren überwiegend gut differenzierte DCIS und LCIS, deren Entartungsrisiko per se niedriger ist als das schlecht differenzierter nicht invasiver Karzinome. Überdies ist es fraglich, ob eine Erhöhung der Sensitivität für solche Herde anzustreben ist, da sich dadurch eine erhöhte Anzahl von Operationen, auch unnötigen, zwangsweise ergeben muss, da die Spezifität aufgrund der MR-mammographischen Ähnlichkeit mastopathischer Proliferationsherde mit niedrig malignen Tumoren sinken würde.

5. Diskussion

5.1 Einleitung

5.1.1 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau in den westlichen Industrieländern. Das Robert Koch-Institut gibt für 1997 eine absolute Zahl von 45800 Neuerkrankungen an (www.rki.de), welches einem prozentualen Anteil von 26,4 % aller neu aufgetretenen malignen Erkrankungen entspricht. Die Brustkrebsinzidenz und in geringerem Maße auch die -sterblichkeit stiegen in den letzten 20 Jahren in Deutschland deutlich an.

5.1.2 MR-Mammographie

Seit der Entwicklung der MR-Mammographie 1985 (Kaiser et al., 1985; Heywang et al., 1986), der Einführung der Mammadoppelspule (Kaiser und Kess, 1989) und des paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA (Heywang et al., 1986), sowie der Bewertung der Geschwindigkeit der Kontrastmittelaufnahme von Mammakarzinomen (Kaiser, 1989; Kaiser und Zeitler, 1989; Fischer et al., 1993; Piccoli, 1994) wird diese Technik zunehmend als additives Verfahren in der präoperativen Diagnostik angewandt. Die MR-Mammographie gilt inzwischen als hochoempfindliches Verfahren zur Detektion von Mammakarzinomen. Insbesondere in der Detektion kleiner und früher invasiver Mammakarzinome hat die MR-Mammographie inzwischen einen hohen Stellenwert (Heywang-Köbrunner et al., 1989, Fischer et al., 1993, Kaiser, 1993, Müller-Schimpfle et al., 1997). Zum anderen gilt sie als eine der genauesten präoperativen Methoden, insbesondere in der Bestimmung des Ausmaßes einer Läsion (Harms, et al., 1993, Boetes et al., 1995, Orel et al., 1995, Fischer et al., 1999).

So wurden in mehreren Studien Sensitivitäten von 82-100 % ermittelt, wobei die Mehrzahl der Autoren eine Sensitivität von über 93 % beschreibt (Boetes et al., 1994; Fischer et al., 1993; Gilles et al., 1996; Kaiser und Kess, 1989). Eine größere Variationsbreite weist die Spezifität auf, dort liegen die Angaben zwischen 37 und 97 % (Harms et al., 1994; Harms et al., 1993; Heywang-Köbrunner 1994; Orel et al., 1994).

Durch die unterschiedlichen Selektionskriterien der verschiedenen Studien sind die Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität jedoch nur limitiert vergleichbar.

Für in situ-Karzinome variiert die in der Literatur beschriebene Sensitivität zwischen 50 und 94 % (Gilles et al., 1996; Fischer et al., 1996; Orel et al., 1997; Sittek et al., 1997).

Bedeutende Eigenschaften der MR-Mammographie sind die gute Darstellbarkeit von kleinen Tumorherden und multifokalen Tumoren sowie die exakte Lokalisation von Mammakarzinomen (Kaiser, 1989; Oellinger et al., 1993).

Dennoch ist die Anwendung der MR-Mammographie immer noch weitgehend auf Universitäten und spezielle Forschungszentren beschränkt. Dies ist wohl vor allem auf die limitierte Spezifität, die relativ hohen Untersuchungskosten und den erheblichen zeitlichen Aufwand zurückzuführen. Aufgrund eben dieser Eigenschaften der MR-Mammographie ist eine Selektion der Patientinnen unerlässlich. Bei asymptomatischen Patientinnen ist die Spezifität gering, hier führen Adenoseherde und Fibroadenome häufig zu falsch-positiven Befunden (Viehweg et al., 1998).

Hingegen wird die MR-Mammographie bei Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom zur Ausdehnungsbestimmung vor brusterhaltender Therapie oder bei Patientinnen mit hohem Erkrankungsrisiko, wie z.B. nach stattgehabtem Mammakarzinom oder bei familiärer Belastung, als sinnvoll erachtet. Weiterhin wird die MR-Mammographie zur Diagnostik bei Patientinnen mit unbekanntem Primärtumor (Cancer of unknown primary, CUP-Syndrom), zur Differenzierung von Narbengewebe und Rezidiv-Tumoren, bei Silikon-Implantaten, nach Bestrahlung eines Mammakarzinoms oder zum Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie empfohlen (Viehweg et al., 1998). Die Selektion der Patientinnen bewirkt eine Verbesserung der Spezifität und der Kosteneffektivität (Morris et al., 1997; Rieber et al., 1997; Viehweg et al., 1998; Heywang-Köbrunner, 1999).

Die scheinbar unbegrenzte Variationsbreite der einzelnen Parameter, wie beispielsweise die Feldstärke des eingesetzten Gerätes, Flipwinkel, Repetitionszeit, Echozeit, dargestellte Sequenzen, sowie die Verwendung von 2D- oder 3D-Gradientenechosequenzen und die Art und applizierte Menge des Kontrastmittels beeinflussen neben zahlreichen anderen Faktoren die Bildgebung in der MR-Mammographie.

Wichtig für eine hinlänglich sensitive und spezifische Bewertung von MR-Untersuchungen ist vor allem eine angemessene zeitliche und räumliche Auflösung, um sowohl morphologische als auch

kinetische Daten mit ausreichender Genauigkeit darstellen zu können. Eine Verbesserung der räumlichen Auflösung geht dabei meist mit Einbußen an kinetischen Daten einher und umgekehrt. So nimmt man für eine Reduktion der Schichtdicke Verluste im Hinblick auf das Kontrastmittelverhalten eines Herdes in Kauf; zudem birgt die Verwendung dünnerer Schichten die Gefahr falsch-negativer Befunde durch eine Reduktion des signalgebenden Gewebevolumens. Die Erfassung von Signalintensitäts-Zeit-Kurven ist ein wesentlicher Bestandteil der Karzinomdiagnostik in der kontrastmittelgestützten dynamischen MR-Mammographie. Um eine Aussage über das spezielle Signalverhalten maligner Befunde machen zu können, sind die Beurteilung von Wash-in, Plateau und Wash-out von großer diagnostischer Wertigkeit. Diese lassen sich lediglich bei ausreichender zeitlicher Auflösung im notwendigen Rahmen darstellen. Da der Peak des initialen Signalanstiegs in den ersten 1-2 Minuten nach Applikation des Kontrastmittels eintritt, muss dieser Zeitraum erfassbar sein, beispielsweise durch einminütige Abstände zwischen den einzelnen Messungen.

Jedoch steckt auch die moderne MR-mammographische Diagnostik noch in den Anfängen, und Pitfalls sind zahlreich.

Die Möglichkeit der computergestützten Analyse MR-tomographischer Untersuchungen beispielsweise, wie sie schon vielfach genutzt wird, erleichtert zwar dem Untersucher die Auswertung, birgt jedoch auch Gefahren. Wie beispielsweise eine gewisse Unsicherheit bei der Bewertung netzförmiger Strukturen, wie sie unter anderem beim lobulären Karzinom bestehen können. Dabei kann es vorkommen, dass man die ROIs (Regions of Interest) an den eigentlichen Karzinomstrukturen „vorbei platziert“, was zu falsch negativen Befunden führen kann.

Weiterhin zu beachten sind eventuelle Probleme technischer Art, wie z.B. Fehler bei der Injektion des Kontrastmittels mit daraus resultierendem Ausbleiben einer Anreicherung; weiterhin Artefakte, die durch Bewegung der Patientin während der Untersuchung entstehen. Hierbei ist es von enormer Bedeutung, zur Befundung einer Untersuchung neben den Subtraktionsaufnahmen auch immer die nicht subtrahierten Bilder im Vergleich zu bewerten.

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Deutung von Untersuchungen, die kurze Zeit nach einer Punktion, Operation oder anderen Manipulation erfolgen. Hier ist häufig die Diagnostik durch Ansammlungen von Blut, Entzündungsreaktionen, Serome oder ähnliches erschwert, so dass die Aussagekraft einer derartigen Untersuchung in einem gewissen Zeitrahmen stark eingeschränkt sein kann.

Des Weiteren besteht bei Patientinnen, die unter dem Einfluss einer Hormonersatztherapie stehen, oftmals eine verringerte Bewertbarkeit der Aufnahmen.

Hier ist es häufig sinnvoll, die Untersuchung nach einer gewissen Latenzzeit ohne Hormoneinnahme zu wiederholen.

Schwierigkeiten werden heute vor allem in der mangelnden internationalen Standardisierung gesehen - sowohl die Technik als auch die Interpretation betreffend (Kaiser, 1996, Helbich, 2000, Tardivon et al., 2002). Als maßgeblich wird meist das kinetische Anreicherungsverhalten (Dynamik) bewertet. Durch Überlappungen der Kinetik maligner und benigner Läsionen kann es jedoch zu Fehlinterpretationen und damit sowohl zu falsch negativen als auch falsch positiven Befunden kommen. Diese zu minimieren und damit Sensitivität und Spezifität zu steigern sollte Anlass dazu geben, weitere Kriterien auf ihren diagnostischen Aussagewert zu überprüfen und gegebenenfalls in ein international standardisiertes MR-Protokoll aufzunehmen.

Von den Zeichen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, sind viele morphologische und dynamische Kriterien bereits etabliert, andere wollten wir hier auf ihre diagnostische Wertigkeit prüfen, wie beispielsweise Blooming-Phänomen, Root- und Hook-sign.

5.1.3 Histopathologische Einteilung

Die histologische Einteilung maligner Befunde erfolgte in invasive und nicht invasive Karzinome. Bei den invasiven Tumoren unterschieden wir nach der histopathologischen Diagnose „reine“ Formen, Mischtypen und Sonderformen. Innerhalb der nicht invasiven Karzinome grenzten wir „reines“ DCIS und LCIS, einen Mischtyp beider, 3 Fälle von nicht invasivem Morbus Paget, sowie benigne Herde ab, die histopathologisch Übergänge zu Strukturen eines in situ-Karzinoms zeigten. Wir zählten hierbei das LCIS ebenfalls zu den malignen Veränderungen, obwohl andere Autoren es bisweilen den benignen proliferativen Befunden zuordnen (Siegmann K et al., 2002).

Bei den benignen Läsionen unterschieden wir neoplastische, entzündliche sowie mastopathische Veränderungen. Hierbei ordneten wir in Anlehnung an die histopathologische Einteilung (Bässler, 1997) die ADH den mastopathischen Veränderungen zu, obwohl in der Literatur ein fließender Übergang zu niedriggradigen intraduktalen Karzinomen (low-grade DCIS) diskutiert wird (Page et al., 1985, Page und Rogers, 1992).

5.2 Aufnahmen vor Applikation des Kontrastmittels

Vor der Einführung der kontrastmittelgestützten MR-Mammographie erfolgte bereits der Versuch einer differentialdiagnostischen Bewertung maligner und benigner Befunde anhand morphologischer Kriterien am nicht enhanceten Bild. Dabei stellte es sich heraus, dass gewisse morphologische Eigenschaften eines Herdes Hinweis auf seine Dignität geben können.

Durch Einführung der Anwendung von paramagnetischem Kontrastmittel zur Darstellung und Differenzierung von Herdbefunden der Mamma hat die Bewertung der unenhanceten Bilder jedoch weitgehend an Bedeutung verloren. Auch in der Literatur wird der Schwerpunkt auf die Aufnahmen nach Kontrastmittelapplikation gelegt. Einer Vollständigkeit der Deskription zuliebe wollen wir an dieser Stelle jedoch auch auf diesen Aspekt eingehen.

5.2.1 Rand

Der Rand der Herdbefunde wurde, soweit möglich, in den Aufnahmen vor Applikation des Kontrastmittels beurteilt. Nur in Ausnahmefällen, in denen die Kontur nicht ausreichend erkennbar war, da die Struktur isointens zum umgebenden Parenchym erschien, Herdbefunde also, die ohne Anwendung von Kontrastmittel nicht zur Darstellung kamen, wurden zusätzlich die ersten nach Kontrastmittelapplikation erstellten Bilder zur Bewertung mit herangezogen.

Der größte Anteil, nämlich 84,6 %, der malignen Befunde wies einen unscharfen Rand auf. Dabei ließ sich zwischen invasiven und nicht invasiven Karzinomen kein bedeutender Unterschied feststellen (85,2 % versus 83,1 %). Jedoch gab es zwischen den einzelnen Karzinom-Differenzierungen durchaus abweichende Verhältnisse in den Randstrukturen; während die invasiven duktales, die invasiven lobulären sowie die papillären Karzinome jeweils zu über 85 % und die medullären immerhin noch zu 75 % (3/4) einen unscharfen Rand aufwiesen, war es von den 2 muzinös und 4 papillär differenzierten Karzinomen noch lediglich die Hälfte, deren Rand unscharf konturiert war; allerdings besteht bei derart geringen Zahlen nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Von den 3 Metastasen zeigte nur ein Herd eine unscharfe Berandung. Dieses entspricht anderen Beobachtungen aus der Literatur, wonach Metastasen häufig eine relativ glatte Begrenzung aufweisen (Bick, 2000).

Im Vergleich erscheint unser Anteil von 47,3 % an benignen Befunden mit unscharfer Begrenzung hoch; dies ist darauf zurückzuführen, dass in dieser Arbeit alle benignen Befunde zu

einer Gruppe zusammengefasst wurden, so dass nicht nur solide Herde in die Bewertung eingingen, sondern auch diffuse, wie z.B. entzündliche oder mastopathische Veränderungen.

Dennoch besteht in unserer Population ein signifikanter Unterschied in der Randstruktur sowohl zwischen benignen Herden und invasiven Karzinomen, als auch zwischen benignen Befunden und nicht invasiven malignen Herden. Dagegen liegt zwischen invasiven und nicht invasiven malignen Befunden kein signifikanter Unterschied.

So scheinen sich also benigne von malignen Befunden durch ihre Umrandung durchaus zu differenzieren, was vielleicht das biologische Wachstumsverhalten widerspiegeln könnte, hingegen scheint die Invasivität des Befundes keine wesentliche Rolle zu spielen.

Wir trafen für diese Studie, um eine differenziertere Aussage treffen zu können, die Entscheidung, den Rand (glatt / unscharf) der dargestellten Strukturen gesondert von ihrer Form zu beurteilen (rund, lobuliert, irregulär, sternförmig, retikulär). Im Grossteil der vorliegenden Literatur wurde diese Differenzierung nicht getroffen, so dass an dieser Stelle die Vergleichbarkeit mit anderen Studien etwas eingeschränkt erscheint. In einer Studie, die Nunes et al. an 192 Patientinnen durchführten, von denen 78 eine maligne Erkrankung aufwiesen, zeigte sich, dass keiner der malignen Tumoren eine scharfe Begrenzung aufwies (Nunes et al., 1997); bei uns allerdings waren es 14,8 % der invasiven und sogar 16,9 % der nicht invasiven Karzinome.

Eine andere Untersuchung von Buadu et al. wandte eine Einteilung der Randstrukturen in glatt, lobuliert, irregulär und sternförmig („spiculated“) an, wobei zweiteres und letzteres bei uns in die Auswertung der Form eingingen (Buadu et al., 1996). Geht man davon aus, dass unter diesem Gesichtspunkt die lobulierten Befunde nach unserer Einteilung zu den glattberandeten Befunden zählen, sowie die sternförmigen unter die unscharfen Herde fallen, so erhält man hier einen Anteil von 89,8 % irregulär begrenzten Herdbefunden, was unserem Wert von 84,6 % recht nahe kommt.

5.1.2 Form

Insgesamt 67,9 % der malignen Tumoren wiesen eine irreguläre, retikuläre oder sternförmige Gestalt auf - 67,0 % der invasiven und 73,2 % der nicht invasiven Karzinome. Diese Erscheinungsformen werden allgemein in der Literatur als Zeichen für malignes Wachstumsverhalten gewertet, während ein phänotypisch runder, ovaler oder lobulierter Befund eher auf eine benigne Natur hinweist (Nunes et al., 1997; Baum et al., 2002; Liberman et al., 2002); dabei muss man jedoch beachten, dass die meisten in der Literatur beschriebenen Formen anhand der enhanceten Bilder beurteilt wurden, wohingegen wir versuchten, den Herdbefund am nativen Bild gegen das umgebende Parenchym abzugrenzen.

Ein lineares Wachstumsmuster, welches histopathologisch einem den Gangstrukturen folgenden intraduktalen Wachstum entsprechen könnte, und das man vermehrt unter intraduktalen Karzinomen erwarten würde, fand sich lediglich in einem invasiven duktalem, einem invasiven lobulären, sowie einem nicht invasiven intraduktal wachsenden Tumor. Der größte Anteil der invasiven duktalem Karzinome (37,8 %) stellte sich sternförmig dar; diese Tumoren weisen typischerweise histopathologisch solide und radiär nach außen orientierte Formationen atypischer duktalem Zellen auf; möglicherweise lässt sich dieses Wachstumsmuster in der Gestalt der Herde erkennen. Andererseits waren auch 33,4 % der invasiven Karzinome von runder Gestalt.

Dass unter den nicht invasiven Karzinomen ein höherer Anteil als irregulär, retikulär oder sternförmig imponierte als unter den invasiv wachsenden Tumoren (84,8 % der DCIS, jedoch lediglich 65,1 % der invasiven duktalem Karzinome), könnte sich ebenfalls auf die histologische Wachstumsform zurückführen lassen. Da das duktalem in situ-Karzinom den architektonischen Strukturen des Drüsenparenchyms folgend entlang der Gänge wächst, und nicht wie beispielsweise das invasive duktalem Karzinom herdförmig das Parenchym verdrängend, stellt es sich diffuser und in seinen Randstrukturen eher unregelmäßig mit Ausläufern dar, und imponiert somit häufiger irregulär, sternförmig oder retikulär.

Unter den benignen Herden waren 72,0 % rund oder lobuliert. Von den benignen Herden mit Übergang in Strukturen eines CIS waren es 75,0 %, so dass diese in ihren morphologischen Eigenschaften eher den benignen denn den malignen Befunden zuzurechnen zu sein scheinen. Wenn man diese Übergangsformen aus der Bewertung ausschließt, zeigen nur noch 16,9 % der nicht invasiven Karzinome eine runde oder lobulierte Form.

Auch von den 3 Metastasen besaßen alle eine runde Form. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich Metastasen extramammärer Primärtumoren zumeist ohne Destruktion des Parenchyms, sondern dieses vielmehr verdrängend, unter Umwachsen von Läppchen und Gängen im Stützgewebe der Mamma ausbreiten (Bässler, 1997).

Kim et al. bewerteten in einer Untersuchung ebenfalls morphologische Kriterien maligner Tumoren, allerdings betrachteten sie in ihrer Studie lediglich invasive duktale und lobuläre Karzinome, die als fokale Masse erschienen. Dabei beschrieben sie von 68 infiltrierenden Tumoren 39 (57 %) als irregulär, 16 (24 %) als lobuliert, 8 (12 %) als rund und 5 (7 %) als oval (Kim et al., 2001).

Betrachtet man in unserer Population lediglich die invasiv wachsenden duktafen und lobulären Karzinome (reine und gemischte Formen, insgesamt 357), so kommen wir auf 25,2 % runde (wobei wir rund und oval als eine Kategorie behandelt hatten), 6,4 % lobulierte und 63,3 % irreguläre (dies würde bei uns zusätzlich die Klassifikation „sternförmig“ umfassen). Zusätzlich wurden bei uns 5,0 % als retikulär beschrieben, diese wären wohl in die Studie von Kim et al. nicht einbezogen worden sein. Damit sind unsere Anteile runder und irregulärer Karzinome in etwa mit denen von Kim et al. vergleichbar (57 % zu 60 %, 19 % zu 25,2 %), während der Anteil lobulierter Tumoren mit 24 % gegen 6,4 % doch relativ unterschiedlich ist.

Betrachtet man die Signifikanzwerte, so findet sich ein Wert von $p = 0,000$ für die Differenzierung sowohl von benignen Befunden zu invasiven als auch zu nicht invasiven Karzinomen, während die Unterscheidung invasive zu nicht invasive maligne Herde keine Signifikanz erbringt. Wiederum ist also die Erscheinungsform gutartiger Befunde deutlich von der bösartiger Befunde zu unterscheiden.

5.2.3 Binnenstruktur

Die invasiven Karzinome zeigten zu einem Anteil zwischen 61 und 88,9 % eine inhomogene Binnenstruktur. Den höchsten Anteil stellten dabei mit 88,9 % die inflammatorischen Karzinome, die ja per definitionem von einer entzündlichen Stromareaktion begleitet sind, wodurch sich Inhomogenitäten innerhalb des Befundes leicht veranschaulichen lassen. Mit 85 % inhomogen strukturierten Befunden standen die duktal-lobulären Mischformen an zweiter Stelle, wobei sich wiederum durch das Vorhandensein zweier auch histologisch unterschiedlicher

Wachstumsformen ein heterogenes Erscheinungsbild leicht erklären lässt. Ähnliches gilt für die 4 atypisch muzinös differenzierten Malignome, die ja ebenfalls eine Mischform darstellen; sie wiesen alle eine inhomogene Binnenstruktur auf. Dies könnte hier jedoch zusätzlich durch Inseln von Schleim bedingt sein, der ein Sekretionsprodukt der Tumorzellen darstellt, und sich entweder nach außen hin vom Stroma abgrenzt oder in Form einer Schleiminfiltration in dieses vordringt; selbiges würde auch für die 2 muzinösen Karzinome gelten (Bässler, 1997).

Unter den nicht invasiven Karzinomen lag der Anteil von Herden mit inhomogener Binnenstruktur bei 71,8 %, vergleichbar mit dem der invasiven Karzinome (72,3 %). Bei den benignen Strukturen mit Übergang in nicht invasive Karzinome lag der Anteil sogar bei 83,3 %; dies könnte auf die histopathologisch unterschiedlichen enthaltenen Strukturen hinweisen.

Allerdings imponierten auch 58,1 % der benignen Befunde inhomogen, dies lässt sich jedoch ebenfalls auf die heterogene Zusammensetzung unserer Gruppe „benigne Tumoren“ zurückführen.

Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen benignen Befunden und einerseits invasiven Karzinomen, sowie andererseits allen malignen Herden. Allerdings ließ sich zwischen benignen Neoplasien und nicht infiltrierenden malignen Tumoren, genau wie zwischen invasiven und nicht invasiven malignen Befunden, keine Signifikanz erkennen.

5.2.4 Signalintensität in T1

99,3 % der invasiven und 98,6 % der nicht invasiven Malignome stellten sich iso- bis hypointens zum normalen Drüsengewebe dar. Hyperintens erschienen lediglich 3 der invasiven Karzinome (2 invasive duktales und ein invasives lobuläres Karzinom) und ein nicht invasiver Morbus Paget. Allerdings fanden sich auch unter den benignen Befunden nur 3,9 %, die hyperintens erschienen. Betrachtet man dieses Ergebnis allerdings differenziert, so stellt sich ein interessanter Aspekt dar. Während sich unter infiltrierend wachsenden Tumoren ein beinahe ebenso großer Anteil iso- (49,8 %) wie hypointens (49,5 %) zum Drüsenparenchym zeigte, so ließ sich bei den nicht invasiven Karzinomen eine Verschiebung der Verteilung beobachten; dort erschien ein wesentlich höherer Anteil isointens zum parenchymatösen Gewebe (81,9 %). Dagegen zeigte sich bei benignen Befunden wiederum lediglich ein Anteil von 54,8 % isointens, während 41,2 % hypointens zum Parenchym erschienen.

Dabei ist zu bedenken, dass sich in involutiertem Brustgewebe ein Herd trotz Hypointensität zum Drüsenparenchym häufig deutlich gegen das umgebende verbleibende Fettgewebe abzeichnet.

Durch die Beurteilung der Signalintensität eines Herdes im T1-gewichteten Bild ließ sich also in unserem Patientenkollektiv keine Aussage über die Dignität dieser Läsion machen. Lediglich nicht invasive Karzinome zeigten sich auffällig oft isointens zum Parenchym (81,7 %), bedeutend häufiger als invasive Tumoren (49,8 %), aber auch als benigne Herde (54,8 %).

Es fand sich dementsprechend keine Signifikanz für die Differenzierung benigner und maligner Befunde, sowie benigner Herde und invasiver Karzinome, hingegen ergab sich ein Wert von $p = 0,000$, also ein hochsignifikanter Unterschied zwischen sowohl invasiven und nicht invasiven malignen Karzinomen sowie benignen Veränderungen und nicht infiltrierenden malignen Tumoren.

Heywang et al. beschrieben bereits 1985 eine hypointense Darstellung von Karzinomen in T1-gewichteten Aufnahmen, allerdings bezogen sie sich beim Vergleich der Signalintensität auf umgebendes Fettgewebe, nicht auf Drüsenstrukturen (Heywang et al., 1985), wobei ja selbst intaktes Brustdrüsengewebe hypointens zu Fett erscheint.

Buadu et al. fanden eine iso- bis hypointense Darstellung im Vergleich zum umgebenden normalen Brustdrüsengewebe in 97,9 % (47/48) maligner Tumoren (Buadu et al., 1996). Dieses Ergebnis deckt sich mit unseren Werten.

Eine weitere Studie (Gilles et al., 1995) untersuchte 36 duktales in situ-Karzinome. Dort zeigten sich in den T1-gewichteten, nicht kontrastmittelgestützten Aufnahmen alle Herde isointens zu normalem Drüsenparenchym. Unsere Ergebnisse zeigen unter den nicht invasiven Karzinomen einen besonders hohen Anteil an zum Parenchym Signal-isointensen Herden (81,7 % im Vergleich zu 49,8 % unter den invasiven Herden), was die Ergebnisse der Gilles-Studie bestätigt. In unserer Studie erwies es sich zudem, dass dieses Phänomen nicht nur bei duktalem, sondern ebenso bei lobulärem sowie Mischtyp-CIS zu beobachten war, dort lag der Anteil sogar bei 100 %, allerdings handelte es sich um jeweils lediglich 5 Fälle.

Dieser Aspekt könnte also, obgleich nicht geeignet zur Differenzierung der Dignität, doch eventuell als zusätzliches Kriterium bei bestehendem Verdacht auf ein in situ-Karzinom herangezogen werden.

5.2.5 Ausrichtung des Herdes

Wir untersuchten dieses Zeichen in Bezug auf die Mamma-sonographische „taller-than-wide“-Regel (L/T-Quotient), nach der ein Karzinom wahrscheinlicher ist, wenn die Längsachse eines Tumors größer ist als seine Querachse (Chen et al., 2003). Dies wird zurückgeführt auf die Wachstumsform der Karzinome entlang der Gangstrukturen des Drüsenkörpers.

Die diagnostische Sicherheit allerdings wird unterschiedlich eingeschätzt. Geprüft werden sollte eine Übertragbarkeit dieses Zeichens auf die MRM.

Um in der MRM einen Befund auf seine Ausrichtung zu prüfen, muss seine gesamte Ausdehnung in allen Schichten, in denen er noch vorhanden ist, beurteilt werden.

In unserer Studie ließen allerdings lediglich 51,2 % aller Läsionen überhaupt eine Ausrichtung entlang einer Längsachse erkennen.

Von den hier untersuchten malignen Herden waren 45,8 % antegrad auf die Mamille zu ausgerichtet, dies würde also der sonographischen These entsprechen. Orthograd erschienen lediglich 6,7 % der malignen Befunde. Dabei unterschieden sich invasive und nicht invasive Befunde nicht wesentlich (45,7 zu 46,5 % und 6,8 zu 5,6 %).

Allerdings wiesen auch 38,4 % der benignen Tumoren eine Ausrichtung auf die Mamille zu auf; jedoch zeigten hier 10,8 % eine orthograde Orientierung.

Wie aus diesen Werten zu erwarten, lag hier weder für die Abgrenzung benigner gegen maligne noch gegen invasive oder nicht invasive Karzinome eine Signifikanz vor.

Vergleicht man nur Fibroadenome und invasive duktales Karzinome, als häufige Differentialdiagnose solider Herde, so findet man unter den Fibroadenomen einen immerhin 2,3-mal höheren Anteil an Herden mit orthograde Ausrichtung.

Andererseits muss man auch bedenken, dass hier die Ergebnisse aus sonographischer und MR-mammographischer Untersuchung nicht unbedingt vergleichbar sind, da die MRM in Bauchlage mit frei hängenden Brüsten durchgeführt wird, wobei durch die Schwerkraft die Architektur des Drüsenparenchyms verändert werden kann; dies könnte dazu beitragen, dass Läsionen sich eventuell in anderer Form darstellen als beispielsweise in der in Rückenlage durchgeführten Sonographie, bei der die Brüste zusätzlich durch den Schallkopf komprimiert werden.

Chen et al. kamen in ihrer Untersuchung über Ultraschall-morphologisch bedeutsame Eigenschaften von Neoplasien der Brust zu dem Ergebnis, dass dem L:S (long axis to short axis) Quotienten eine eher niedrige Klassifikations-Aussagekraft zukomme, und dieser somit nicht als ein nutzbringender Indikator der Malignität eines Befundes zu werten sei (Chen et al., 2003).

5.3 Kontrastmittelanreicherungsverhalten von Karzinomen in der dynamischen MR-Mammographie

5.3.1 Grundlagen: Tumorwachstum und Angiogenese

Maligne Tumoren müssen, um über eine minimale Größe hinaus zu wachsen, die Bildung eines vaskulären Stromas induzieren (Folkman and Shing, 1992). Tumorzellen stimulieren die Angiogenese durch die Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, wie z.B. Fibroblasten- (FGF), Blutplättchen- (PDGF) und vaskulärem endothelalem Wachstumsfaktor (VEGF) (Bässler, 1997). Die neugebildeten, stimulierten Endothelzellen wiederum können durch Stimulation eines weiteren Tumorwachstums einen synergistischen oder positiven Feedback-Effekt verursachen (Passe et al., 1997). Die beiden bekanntesten Faktoren sind VPF/VEGF (Vascular permeability factor, Vascular endothelial growth factor) und der sogenannte Fibroblasten-Wachstumsfaktor. Beide Stoffe werden von einer Anzahl von Tumortypen exprimiert und weisen synergistische Effekte auf. Der vaskuläre Permeabilitäts-Faktor (Vascular permeability factor, VPF), auch bekannt als vaskulärer endothelialer Wachstums-Faktor (Vascular endothelial growth factor, VEGF), ist ein multifunktionales Zytokin, das die mikrovaskuläre Permeabilität 50000-fach stärker anhebt als Histamin (Senger et al., 1990). Außerdem hat es einen direkten stimulierenden Effekt sowohl auf das Endothelzellwachstum als auch die Angiogenese (Connolly et al., 1989). VPF könnte auf mindestens zwei Arten wesentlich an der Induktion von vaskulärem Stroma beteiligt sein: einmal als Endothel-Wachstums-Faktor und darüber hinaus durch eine Erhöhung der mikrovaskulären Durchlässigkeit für Plasma-Proteine, was zu Angiogenese-fördernden Veränderungen der extrazellulären Matrix führt. Transplantationsversuche von humanem Mammagewebe in die Kanincheniris zeigten eine starke Induktion von Kapillarneubildungen durch Karzinom-implantate und eine fehlende Reaktion auf gesundes Mammagewebe (Brem et al., 1978).

Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Gefäßdichte eines Malignoms und dem Auftreten von Metastasen und Rezidiven (Weidner et al., 1991), obwohl die prognostische Bedeutung in neueren Studien bezweifelt wird (Aranda und Laforga, 1996). Die Ausbildung einer Neoangiogenese erfolgt bei DCIS in fortgeschrittenen Fällen ringförmig im Stroma und bildet eine Voraussetzung für die hämatogene Metastasierung (Weidner et al., 1991).

Eine Untersuchung von Brown et al. ergab, dass 12 untersuchte Präparate invasiver duktaler Karzinome, 4 Fälle von DCIS, sowie 3 Metastasen duktaler Karzinome eine hohe Expression von VPF-mRNA aufwiesen. Darüber hinaus fand sich in den 4 darauf untersuchten Proben in Endothelzellen kleiner Gefäße aus der unmittelbaren Umgebung infiltrierender duktaler Karzinome eine starke Ausprägung der mRNA von VPF-Rezeptoren (flt-1 und kdr). Im Gegensatz dazu war die Ausprägung von VPF-mRNA sowohl in normalem Brustdrüsengewebe als auch in Präparaten von infiltrierenden lobulären Karzinomen gering, allerdings lagen hier lediglich 2 Fälle vor (Brown et al., 1995).

5.3.2 Signalintensitäts-Zeit-Verhalten

In der dynamischen MRM imponieren pathologische Veränderungen der Brust durch erhöhte Signalintensitäten nach Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels, z.B. Gadolinium-DTPA. Die pathophysiologische Basis ist dabei noch nicht vollständig geklärt, jedoch ist bereits seit längerem bekannt, dass maligne Läsionen angiogenesefördernde Substanzen freisetzen (z.B. vascular endothelial growth factor, VEGF); diese bewirken ein Aussprossen neuer sowie ein Wachstum bereits existierender Kapillaren und induzieren die Bildung neuer Gefäße (Folkman und Klagsbrun, 1987; Folkman et al., 1989). Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben eine gestörte Wandarchitektur dieser Kapillaren, mit Defekten wie z.B. undichten Endothelschichten (Pham et al., 1998). Die größere Gefäßdichte führt fokal zu einem gesteigerten in-flow von Kontrastmittel, gleichzeitig hat die erhöhte Gefäßwandpermeabilität eine beschleunigte Extravasation des Kontrastmittels am Ort des Tumors zur Folge (Buadu et al., 1996; Buckley et al., 1997). Daraus ergibt sich ein starker Signalanstieg, der bereits kurze Zeit nach Applikation des Kontrastmittels seinen Höhepunkt hat („Wash-in-Phänomen“).

Buadu et al. fanden in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Vaskularisation bzw. Gefäßdichte einer Läsion und der Kontrastmittelanreicherungsrate (Buadu et al., 1996). Arteriovenöse Shunts und möglicherweise auch die gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarmembranen scheinen dafür verantwortlich zu sein, dass sich bei zahlreichen malignen Tumoren der Brust nach dem Erreichen eines maximalen Signalwertes ein Abfall der Signalintensität beobachten lässt („Wash-out-Phänomen“).

Insgesamt zeigten in unserer Studie 93,2 % aller invasiven malignen Befunde ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen im Verlauf der dynamischen Messung; unter den nicht invasiven Karzinomen waren es 70,4 %. Unter allen malignen Herden fanden sich 90,0 % mit einem Plateau- oder Wash-out-Phänomen. Dies erwies sich somit als ein relativ sensitives Zeichen für Malignität, allerdings ist die Spezifität mit 59,1 % eher eingeschränkt.

Besonders hoch war der Anteil der Befunde mit einem Plateau- oder Wash-out-Phänomen mit 95,6 % unter den invasiven duktaalen Karzinomen, während er bei den invasiven lobulären Karzinomen etwas geringer ausfiel.

Als Erklärungsmöglichkeit kann man histologische Unterschiede zwischen beiden Gruppen betrachten. Lobuläre Karzinome sind im Allgemeinen zellärmer und wachsen diffus infiltrierend in das Mammagewebe ein, so dass sie sich länger durch Diffusion ernähren können als invasive duktaale Karzinome, die aufgrund von Nährstoffmangel schon früh eine ausgeprägte Tumorangiogenese ausbilden. Lobuläre Karzinome weisen typischerweise ein „single-file“-Infiltrationsmuster maligner Zellen innerhalb des Drüsengewebes auf, mit einem relativ geringen Anteil an Hämorrhagien, Nekrosen, Kalzifikationen und Desmoplasien (Rosen, 1991). Unter Desmoplasie versteht man dabei eine vermehrte Neubildung von Kollagen und Elastin durch Elastin sezernierende Zellen, als Reaktion des Stromas auf eine Stimulation durch Myofibroblasten, die zu einer Verhärtung des Gewebes führt (Ahmed, 1990). Diese kann den Tumor klinisch als palpable Masse manifest werden lassen (Bässler, 1997). Diese Reaktion wird im Stroma invasiver duktaaler, lobulärer und tubulärer Karzinome beobachtet. In muzinösen und medullären Karzinomen ist sie nicht zu finden (Bässler, 1997).

Das bei invasiven lobulären Karzinomen mitunter zu beobachtende Kontrastmittelanreicherungsverhalten mit geringerer Kontrastmittelaufnahme und teilweise fehlendem Plateau oder Wash-out, zuweilen auch Wash-in, lässt sich durch diese Charakteristika erklären. Aufgrund der niedrigeren Gefäßdichte dieser Tumoren wird Kontrastmittel in

geringerem Maße angeschwemmt und verteilt sich zusätzlich im übergroßen Extrazellarraum, so dass eine geringere Signalintensität in der Bildgebung resultiert.

Auch die Schwierigkeiten in der röntgenmammographischen Diagnostik lobulärer Karzinome sind wohl auf diese Charakteristika zurückzuführen. Dort wird die Rate falsch-negativer Befunde mit 19-43 % angegeben (Krecke and Gisvold 1993, Hilleren et al., 1991, Gisvold, 1990). Dies wird hauptsächlich auf zwei Faktoren zurückgeführt. Einmal ähnelt die Dichte invasiver lobulärer Karzinome auf röntgenmammographischen Aufnahmen der des normalen Drüsenparenchyms, was aus der relativ geringen Ausprägung desmoplastischer Reaktionen resultieren könnte.

Zum Zweiten ist der Anteil invasiver lobulärer Karzinome mit suspekten Mikrokalzifikationen relativ gering; in der Studie von Hilleren et al. wiesen lediglich 2 % (3/137) reiner invasiver lobulärer Karzinome suspekte Mikrokalzifikationen auf (Hilleren et al., 1991), bei Krecke und Gisvold war es nur 1 % aus 185 (Krecke and Gisvold 1993). Charakteristischerweise sieht man die Tumorzellen die Drüsengänge umgeben, ohne sie jedoch zu obstruieren. Es wird postuliert, dass das Fehlen dieser duktaalen Invasion oder Obstruktion eine Erklärung dafür bieten könnte, dass Tumoren dieser Art so selten Mikrokalzifikationen aufweisen (Hilleren et al., 1991).

Invasive duktaale Karzinome dagegen sind in der Regel zellreicher, die infiltrierenden Zellnester in der Invasionsfront liegen enger beisammen und die eingeschlossenen Stromabalken sind schmaler (Bässler, 1997). In den Extrazellarraum übertretendes Kontrastmittel wird möglicherweise infolge unreifer Gefäßneubildung in der Invasionsfront weniger schnell abtransportiert, jedoch findet eine Verteilung aufgrund der schmalen Stromabalken in geringerem Ausmaß statt, so dass selbst periphere Bereiche der Tumoren an der Bildgebung teilhaben. Gemischte invasive duktaale und lobuläre Karzinome nehmen mit 95,0 % erwartungsgemäß eine Mittelstellung zwischen den beiden Einzelgruppen ein.

Für sich betrachtet jedoch stellte sich das Plateau-Phänomen in unserer Studie als recht unspezifisches Dignitätskriterium heraus. Weder zwischen benignen (20,4 %) und malignen (19,6 %) Befunden, noch zwischen invasiven (19,1 %) und nicht invasiven (23,9 %) Karzinomen zeigte sich ein deutlicher Unterschied. Dagegen beobachteten wir einen Auswasch-Effekt signifikant häufiger bei malignen (70,4 %) als bei benignen (20,4 %) Herden.

Benigne Befunde ließen in den T1-gewichteten Aufnahmen mehrheitlich einen kontinuierlichen Signalanstieg erkennen. Jedoch zeigten 20,4 % ein Plateau und ebenso 20,4 % ein Wash-out.

Bei der Beschreibung des Kontrastmittelanreicherungsverhaltens orientierten wir uns an der von Kuhl et al. postulierten Einteilung (Kuhl et al., 1999). Dort wurden ebenfalls 3 verschiedene Kurvenverlaufstypen beschrieben. Typ I (stetiger Signalanstieg), Typ II (Plateau) und Typ III (Wash-out). Sie untersuchten 266 Läsionen, wovon 101 maligne und 165 benigne waren. Dabei fanden sie eine Wash-out-Kurve (Typ III) in 57,4 % und ein Plateau-Phänomen (Typ II) in 33,6 % maligner Läsionen, wohingegen benigne Läsionen in 83,0 % eine Typ I-, in 11,5 % eine Typ II- und in lediglich 5,5 % eine Typ III-Kurve aufwiesen. 63,0 % (104/165) benigner Läsionen wurden hierbei nicht histologisch gesichert, jedoch durch ein follow-up von mindestens 2 Jahren verifiziert.

Unsere Beobachtungen liegen also bei malignen Herden bezogen auf ein Plateau unterhalb und bezogen auf ein Wash-out oberhalb dieser Werte. Fasst man allerdings beide Phänomene zu einem Kriterium zusammen, so kommen wir auf vergleichbare Ergebnisse. Hinsichtlich benigner Läsionen jedoch differieren die Ergebnisse deutlich.

In dieser Untersuchung findet man auch eine Auswertung des interreader agreement für die visuelle Auswertung von Zeit-Signalintensitäts-Kurven, welches mit 91 % angegeben wird. Damit wird die visuelle Bewertung des Kontrastmittelanreicherungs-Kurvenverlaufs als ausreichend reproduzierbar bewertet, um eine zuverlässige Klassifikation zu ermöglichen (Kuhl et al., 1999).

In anderen Untersuchungen wurden sogar Häufigkeiten von bis zu 85 % Wash-out bei Karzinomen angegeben (Kinkel et al., 2000), allerdings belief sich hier die Fallzahl maligner Läsionen auf lediglich 38.

Viehweg et al. hingegen beschreiben bei Karzinomen für Wash-out eine Häufigkeit von lediglich ca. 50 %, allerdings verabreichten sie eine Dosis von 0,2 mmol/kg Gd-DTPA (Viehweg et al., 1998).

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Dichte und die Verteilung von Gefäßen innerhalb eines Befundes wohl im Wesentlichen für sein MR-mammographisches Erscheinungsbild verantwortlich sein dürften. Zusätzlich könnten sich Unterschiede im Grad der Tumor-Neoangiogenese zumindest teilweise für die beobachtete Überlappung im Kontrastmittelanreicherungsverhalten benigner und maligner Läsionen verantwortlich zeigen.

5.3.3 Kontrastmittelanreicherungsmuster

Ein prominentes Enhancement der peripheren Bereiche maligner Tumoren in der kontrastmittelgestützten MR-Mammographie wurde bereits von verschiedenen Forschern untersucht und beschrieben. Es existieren diverse Begriffe für dieses Anreicherungsverhalten, wie „peripher“, „peripheres Ringenhancement“, „Ring“, „zentripetal“ und „zirkumferential“. Die Vielzahl der Bezeichnungen könnte reflektieren, dass diese Form des Kontrastmittelanreicherungsverhaltens noch nicht vollständig geklärt ist.

Wir benützten an dieser Stelle die Begriffe zentrifugal oder zentripetal, um der Dynamik der Kontrastmittelverteilung innerhalb eines Befundes Ausdruck zu verleihen. Dieses war durch die subtile zeitliche Auflösung unserer Untersuchungen möglich. Zusätzlich erfolgte eine Beschreibung der Kontrastmittelanreicherung als homogen, inhomogen oder segmental.

Wir gingen davon aus, dass eine heterogene Kontrastmittelverteilung innerhalb eines Befundes Hinweis auf Malignität sein könnte, wohingegen wir benigne Befunde eher homogen erwarteten. Der größte Anteil invasiver Karzinome (47,3 %) zeigte wie erwartet ein inhomogenes Anreicherungsmuster; allerdings war der Anteil unter benignen Befunden noch höher (57,0 %). Dieses jedoch ist wiederum nachvollziehbar, wenn man die heterogene Zusammensetzung unserer Gruppe „benigne Befunde“ bedenkt, die ja nicht nur solide Herdbefunde sondern ebenso diffuse Veränderungen entzündlicher oder mastopathischer Genese umfasste. Tatsächlich war jedoch der Anteil einer homogenen KM-Anreicherung unter benignen Befunden höher als unter malignen (32,6 % zu 13,1 %). Ebenso werteten wir ein zentripetales Anreicherungsmuster als Kennzeichen einer malignen Neoplasie, unter der Annahme, dass die stark vaskularisierten äußeren Anteile des Tumors die Verteilung des Kontrastmittels in die zentralen Bezirke verzögern, oder dass sich bei großen hochmalignen Tumoren zentrale Nekrosen oder Verkalkungen bilden. Unserer Erwartung entsprechend lag der Anteil invasiver Befunde mit zentripetaler Anreicherung des Kontrastmittels bei 34,8 %, wohingegen diese Form des Enhancements nur in 7,0 % nicht invasiver Karzinome und in 3,6 % benignen Neoplasien auftrat.

Buadu et al. korrelierten magnetresonanztomographische Aufnahmen mit den entsprechenden histopathologisch und immunhistochemisch aufgearbeiteten Präparaten. Sie führten ein zentripetales oder peripheres Randenhancement auf eine größere Gefäßdichte in der Peripherie des Tumors zurück (Buadu et al., 1996). Als histopathologische Korrelate einer verzögerten zentralen Anreicherung hingegen beschrieben sie zentrale Desmoplasien mit geringer Mikrozirkulation, Nekrosen und Fibrosen. Allerdings fanden sich hierbei nicht in jedem Fall hinreichende pathologische Begründungen (Buadu et al., 1996). Des Weiteren beobachteten sie bei der immunhistochemischen Anfärbung von DCIS-Präparaten ein vermehrtes Aufkommen von Mikro-Gefäßen randförmig in der direkten Umgebung der betroffenen Duktus (Buadu et al., 1996).

Eine Studie aus dem Jahr 1997 (Buadu et al., 1997) stellte eine Korrelation her zwischen einer peripheren Kontrastmittelanreicherung in Läsionen der Brust in der kontrastmittelgestützten MRM und histopathologischen Befunden sowie der Gefäßdichte. Dabei ergab es sich, dass Karzinome, die ein frühes (<2 min) peripheres Enhancement mit moderater bis erheblicher zentripetaler Progression zeigten, in 83 % (15/18) eine zentrale Tumorfibrose, in 6 % (1/18) eine Nekrose, und in 11 % (2/18) sowohl fibrotische als auch nekrotische zentrale Anteile aufwiesen. Außerdem ergab sich aus immunhistochemisch angefärbten Schnitten in randständigen Anteilen lebensfähigen Tumorgewebes eine höhere Anzahl von Gefäßen als in zentralen fibrotischen und/oder nekrotischen Anteilen. Unter den früh peripher anreichernden Karzinomen mit minimaler oder fehlender zentripetaler Ausbreitung der Kontrastmittelanreicherung fanden sich in 44 % (4/9) eine zentrale Nekrose, in 22 % (2/9) muzinöse Degeneration, sowie eine zentrale Fibrose in 11 % (1/9). Insgesamt wiesen Karzinome mit zentraler Tumorfibrose eine tendenziell höhere zentrale Gefäßdichte auf als solche mit Nekrosen oder degenerativen Veränderungen. Zudem zeigte sich, dass die Mehrzahl der Karzinome mit früher peripherer Anreicherung mehr infiltrierend wuchs, während ein geringerer Anteil (29 %) ein eher expansives Wachstumsmuster aufwiesen.

Ein zentrifugales Anreicherungsmuster, resultierend aus einem raschen zentralen Wash-out, fand sich in 4 Karzinomen mit expansivem Wachstumsmuster, wovon drei eine randständig hohe Dichte an Gefäßen aufwiesen zusammen mit einer reichlich vaskularisierten Pseudokapsel (Buadu et al., 1997).

Eine Arbeit von Weind et al. untersuchte die Verteilung von Gefäßen innerhalb von Läsionen der Brust. Sie fanden in 79 % (15/19) untersuchter invasiver duktaler Karzinome in der Peripherie des Tumors eine signifikant höhere Gefäßdichte als in seinem Zentrum, während dieses Phänomen lediglich in 16 % (3/19) der Fibroadenome zu beobachten war. Darüber hinaus bestand ein signifikanter Unterschied im Verhältnis von peripherer zu zentraler Gefäßdichte zwischen diesen beiden Gruppen. Dennoch stellten sie eine beachtliche Überlappung zwischen dukталen Karzinomen und Fibroadenomen fest, sowohl in der Gefäßanzahl als auch zwischen peripherer und zentraler Gefäßdichte innerhalb der einzelnen Läsionen. Dies deuteten sie als Erklärung für die geringeren in der Literatur beschriebenen Zahlen von MR-mammographischem Ringenhancement im Vergleich mit dem von ihnen beobachteten Anteil an Läsionen mit erhöhter peripherer Gefäßdichte (Weind et al., 1998).

Kim et al. unterschieden ein homogenes, heterogenes oder ringförmiges Anreicherungsmuster. Sie beschrieben von 68 infiltrierend wachsenden dukталen und lobulären Karzinomen 40 (59 %) als heterogen, 14 (21 %) als homogen und ebenfalls 14 als ringförmig (Kim et al., 2001). Betrachtet man lediglich unsere Zahlen für invasive duktale und lobuläre Karzinome, so ergeben sich 44,5 % für ein heterogenes Anreicherungsmuster, 11,5 % für ein homogenes sowie 37,8 %, die eine zentripetale Anreicherung zeigten. Allerdings beschrieb unsere Studie noch weitere Kontrastmittelenhancement-Formen, wie zentrifugal und segmental, so dass hier ein direkter Vergleich nicht erfolgen kann.

Eine weitere Studie (Kinkel et al., 2000) unterteilte das Kontrastmittelanreicherungsmuster, ähnlich wie wir, in homogen, heterogen, Ringenhancement und zentrale Anreicherung. In jener Studie wurden allerdings lediglich zwei Messungen bewertet, nämlich 2 min 30 sec sowie 7 min 30 sec nach Applikation des Kontrastmittels. Unter diesem Gesichtspunkt könnte man in Betracht ziehen, dass die letzteren beiden ähnlich unseren Kategorien zentripetal und zentrifugal vergeben wurden. Kinkel et al. bewerteten 34 maligne Tumoren, darunter invasive und nicht invasive; von diesen zeigten 6 (18 %) ein homogenes und 9 (26 %) ein heterogenes Anreicherungsmuster, 10 (29 %) wiesen eine ringförmige und 8 (24 %) eine zentrale Kontrastmittelanreicherung auf. Wir erhielten ähnliche Werte für ein zentripetales Enhancement (30,9 %) wie Kinkel et al. für das Ringenhancement, sowie für eine homogene Kontrastmittelanreicherung (13,0 %).

Andererseits divergierten unsere Werte für heterogenes (bei uns „inhomogenes“) Anreicherungsverhalten (47,5 %) und zentrifugales Kontrastmittelenhancement (1,2 %) doch erheblich von deren Ergebnissen (heterogen 26 %, zentral 24 %). Allerdings gaben sie selbst für diese Kategorie („internal enhancement“) lediglich eine mäßige Intraobserver- sowie eine noch geringere Interobserver-Übereinstimmung an, was bedeuten könnte, dass die Bewertung dieses Zeichens als relativ subjektiv einzuordnen ist.

Boetes et al. hingegen erreichten mit einer Akquisitionszeit von 2,3 sec und der Bewertung des Anreicherungsmusters als einzigem Kriterium zur Differenzierung maligner und benigner Läsionen eine Sensitivität von 95 %, eine Spezifität von 86 % sowie eine Accuracy von 93 % in einer Studiengruppe von 87 Läsionen (Boetes et al., 1994).

5.3.4 Septen

Lediglich 2,1 % (12/440) der invasiven Karzinome wiesen Septierungen auf, von denen 2/3 kein Kontrastmittel anreicherten. Ähnlich verhielt es sich mit den nicht-invasiven Karzinomen. Hier beobachteten wir nur in einem Fall Septen (1,7 %), diese reicherten Kontrastmittel an. Somit handelt es sich hierbei um ein äußerst seltenes Phänomen bei Malignomen.

Hingegen fanden sich bei benignen Herden, die einen Übergang zum in situ-Karzinom zeigten, in 16,7 % der Fälle (2/12) Septen ohne Kontrastmittel-Anreicherung, diese Zahl lässt sich eher mit der Häufigkeit unter benignen Befunden vergleichen; diese wiesen in 18,6 % (52/279) interne Septierungen auf, von denen lediglich 5 Kontrastmittel anreicherten.

Somit ist beim Vorhandensein von Septen, ob mit oder ohne Kontrastmittelanreicherung, das Vorliegen eines gutartigen Befundes fast 10-mal wahrscheinlicher, allerdings nehmen kleine in situ-Strukturen auf dieses Phänomen unter Umständen keinen Einfluss.

Allerdings beschreiben Qayyum et al. in einer Studie über invasive lobuläre Karzinome in 6/13 untersuchten Fällen einzelne, durch anreichernde Stränge verbundene Anreicherungsbezirke, die histopathologisch mit separaten Tumor-Foci und im „single-file“-Wachstumsmuster das Brustgewebe durchziehenden malignen Zellen korrelierten. Zusätzlich stellte sich eines der 13 Karzinome lediglich in Form enhancender Septen dar, die pathologisch ebenfalls mit das

Drüsengewebe durchziehenden Tumorzellen korrelierten (Qayyum et al., 2002). In unserer Population allerdings zeigte keines der invasiven lobulären Karzinome dieses Phänomen.

Eine andere Studie (Kim et al., 2001) fand in 68 invasiven duktalem und lobulären Karzinomen weder anreichernde noch nicht anreichernde interne Septierungen und bezeichnete anreichernde Septen bei invasiven Karzinomen als ein seltenes Phänomen, was wir hiermit bestätigen können.

Kinkel et al. beschrieben in 34 malignen Tumoren 1 mal enhancende Septen (3 %), hingegen in 23 benignen Tumoren 2 enhancende (9 %) und 1 mal nicht enhancende Septen (4 %) (Kinkel et al., 2000).

Der exakte Test nach Fisher ergab in unserer Population für das Vorhandensein von Septen einen signifikanten Unterschied zwischen benignen und malignen Befunden, so dass dieses Merkmal, wenn es auch insgesamt ein eher seltenes Phänomen ist, doch im Falle seines Vorhandenseins durchaus als Kriterium zur Bestimmung der Dignität eines Befundes herangezogen werden kann.

5.3.5 Blooming-Phänomen

Als Blooming-Phänomen bezeichneten wir ein spätes peripheres Randenhancement mit zunehmender Unschärfe und Größenzunahme des zunächst glatt berandeten früh anreichernden Befundes. Lemberg et al. berichteten bereits 2000 auf dem 13th European Congress of Radiology in Wien über dieses Merkmal (Lemberg et al., 2000).

Besonders häufig zeigten invasive duktales (67,9 %), tubuläre (76,2 %), inflammatorische Karzinome (88,9 %) sowie Karzinome vom Mischtyp (72,5 %) ein Blooming-Phänomen. Invasive lobuläre (56,8 %), gemischte invasive lobuläre und duktales (60,0 %), medulläre (25 % - 1/4), muzinöse (50,0 % - 1/2) und papilläre (25,0 % - 1/4) Karzinome zeigten neben den Metastasen extramammärer Primärtumoren (33,3 % - 1/3) weniger häufig Blooming (wobei für diese letzten Gruppen aufgrund geringer Fallzahlen (2-4) der statistische Wert eingeschränkt ist). Zu Beginn dieser Untersuchung gingen wir zunächst von einer einen invasiven Herd umgebenden nicht invasiven Komponente als Ursache dieser verzögert anreichernden Strukturen aus.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist das Blooming Zeichen jedoch nicht geeignet, um zwischen Karzinomen ohne oder mit intraduktaler Komponente zu unterscheiden (Baltzer, 2003).

Ein Erklärungsansatz für dieses Phänomen wäre die von Passe beschriebene erhöhte Dichte von Mikrogefäßen im Karzinome umgebenden Mammagewebe. Dabei wurde beobachtet, dass Endothelzellen in unmittelbarer Nachbarschaft eines Tumors Rezeptoren für Angiogenesefaktoren exprimieren, wohingegen weiter entfernte diese Eigenschaft nicht aufweisen (Passe et al., 1997).

Die Unterschiede in der Häufigkeit des Vorkommens dieser Erscheinung zwischen den einzelnen histopathologischen Differenzierungen könnten einerseits mit der Höhe der Zelldichte einzelner Untergruppen, andererseits mit der Menge des bindegewebigen Stromas zusammenhängen. Im Vergleich zu invasiven dukталen Karzinomen weisen invasive lobuläre seltener einen Blooming-Effekt auf. Als mögliche Erklärung bleiben wiederum histologische Unterschiede betreffs der Zelldichte, des Wachstumsmusters und der damit verbundenen Tumorneoangiogenese zwischen beiden Gruppen. Im Stroma invasiv dukталer, lobulärer und tubulärer Karzinome beispielsweise sind besonders häufig desmoplastische Reaktionen zu finden (Bässler, 1997). Unter Desmoplasie versteht man dabei eine Reaktion des Stromas mit vermehrter Neubildung von Kollagen und

Elastin durch Elastin sezernierende Zellen, welche durch Myofibroblasten stimuliert werden. Dies führt zu einer Verhärtung des Gewebes (Ahmed, 1990). In muzinösen und medullären Karzinomen ist sie nicht zu finden (Bässler, 1997). Papilläre Karzinome hingegen sind durch ein geringes beziehungsweise fehlendes Stroma gekennzeichnet und damit parenchymreiche Tumoren, eine Tatsache, die auch zur Differentialdiagnose zwischen Papillomen und papillären Karzinomen herangezogen wird (Bässler, 1997). Bei letzteren kann es schlechter zu einer interstitiellen Anreicherung von Kontrastmittel kommen. Eine mittelmäßige Dichte an bindegewebigem Stroma scheint für das Auftreten des Blooming nötig zu sein, da parenchymreiche, weiche Tumoren ohne ausgeprägte desmoplastische Reaktion des Bindegewebes wie invasiv papilläre, invasiv muzinöse und invasiv medulläre Karzinome selten Blooming zeigen. Darüber hinaus besitzen invasiv medulläre Karzinome eine pseudokapsuläre Fibrose, welche den Tumor recht scharf nach außen hin begrenzt. (Bässler, 1997).

Das besonders häufige Vorkommen des Blooming bei inflammatorischen Karzinomen lässt sich möglicherweise auch als eine zusätzliche Zirkulationsstörung bei starker lymphangischer

Karzinose (Bässler, 1997) deuten, welche die Austauschrate von niedermolekularen Stoffen zwischen Interstitium und Intravasalraum vermindert.

Auch nicht invasive Karzinome (DCIS, LCIS) zeigten ein Blooming, wenn auch in geringerem Maße als invasive Karzinome. Am häufigsten ließ sich das Blooming-Zeichen in DCIS ausmachen, das mit einem Anteil von 58,7 % sogar den der invasiven lobulären Karzinome (56,8 %) übertrifft. Dies erklärt sich am ehesten durch die ringförmig im Stroma stattfindende Neoangiogenese insbesondere fortgeschrittener DCIS Fälle. Ausserdem zeigte sich eine Tendenz zu verstärktem Blooming bei höherem Grading (Baltzer, 2003). Dies erklärt sich am ehesten durch die oben erwähnte Tatsache der ringförmig im Stroma stattfindenden Neoangiogenese besonders fortgeschrittener DCIS Fälle. In der Literatur wird eine größere Wahrscheinlichkeit für höhergradige DCIS zum Übergang in invasives Wachstum angegeben (Lagios, 1995). Der benigne Herd mit Übergang in ein LCIS zeigte kein Blooming-Zeichen, ebenso wie 8 der 10 benignen Herde mit Übergang in ein DCIS. Da sich hier die Größenangaben auf den überwiegenden, benignen Teil des histologischen Präparates bezogen, bleibt zu vermuten, dass die Herde zu klein waren um maßgeblichen Einfluss auf die Bildgebung zu nehmen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung der Häufigkeit des Blooming-Zeichens bei Karzinomen mit nicht invasiver Komponente hohen Gradings (G3) im Vergleich zu Karzinomen mit nicht invasiver Komponente niedrigeren Gradings (G1 + G2) (Baltzer, 2003).

Bei diesen Tumoren ist eine höhere Rate von Gefäßneubildungen aufgrund des raschen und aggressiven Wachstums und der nahenden Progression der niedrig differenzierten nicht invasiven Komponente zu invasiven Stadien sehr wahrscheinlich.

Auch in einer Arbeit von Matsubayashi et al. wird ein verzögertes peripheres Randenhancement beschrieben, welches dem hier definierten Blooming zwar nicht gänzlich gleicht, aber eine vergleichbare Häufigkeit zeigt (Matsubayashi et al., 2000). Fallzahlen und Ansatz der Arbeit jedoch sind von unserer Studie verschieden.

Unter den benignen Befunden hingegen fand sich nur ein geringer Anteil von 14,7 % an Herden, die einen Blooming-Effekt aufwiesen.

5.3.6 Beurteilbare Gefäßstrukturen

Maligne Tumorzellen besitzen durch die Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren Angiogenese-fördernde Eigenschaften (Bässler, 1997). Die beiden bekanntesten Faktoren sind der vaskuläre Permeabilitäts-Faktor (Vascular permeability factor, VPF), auch bekannt als vaskulärer endothelialer Wachstums-Faktor (Vascular endothelial growth factor, VEGF) und der sogenannte Fibroblasten-Wachstumsfaktor. Beide Stoffe werden von einer Anzahl von Tumortypen exprimiert und weisen synergistische Effekte auf. Ersterer hat einen direkten stimulierenden Effekt sowohl auf das Endothelzellwachstum als auch die Angiogenese (Connolly et al., 1989). VPF könnte auf mindestens zwei Arten wesentlich an der Induktion von vaskulärem Stroma beteiligt sein: einmal als Endothel-Wachstums-Faktor und darüber hinaus durch eine Erhöhung der mikrovaskulären Durchlässigkeit für Plasma-Proteine, was zu Angiogenese-fördernden Veränderungen der extrazellulären Matrix führt.

Das neu gebildete, umgebende vaskuläre Stroma sichert Überleben und Wachstum des Tumors. Die stimulierten Endothelzellen wiederum können durch einen synergistischen oder positiven Feedback-Effekt ein weiteres Tumorwachstum induzieren (Passe et al., 1997).

Transplantationsversuche von humanem Mammagewebe in eine Kanincheniris zeigten eine starke Induktion von Kapillarneubildungen durch Karzinomimplantate und eine fehlende Reaktion auf gesundes Mammagewebe (Brem et al., 1978). Allerdings ist bekannt, dass auch prä malignes Gewebe eine Angiogenese induzieren kann. Andere Studien zeigten, dass gesundes Gewebe, das entfernt von einem malignen Tumor, aber aus derselben Brust entnommen wurde, im Kaninchen-Korneal-Modell ebenfalls die Bildung neuer Gefäße induzieren konnte (Jensen et al., 1982). Nach Weidner et al. besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Gefäßdichte eines Malignoms und dem Auftreten von Metastasen und Rezidiven (Weidner et al., 1991), obwohl die prognostische Bedeutung in neueren Studien bezweifelt wird (Aranda et al., 1996).

Es ließ sich bei den von uns untersuchten Fällen ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Befunden feststellen, so dass das morphologische Korrelat dieser Vorgänge durchaus darstellbar scheint.

5.4 T2-gewichtete Aufnahmen

5.4.1 Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen

Die Signalintensität eines Gewebes oder Befundes in T2-gewichteten Aufnahmen wird im Wesentlichen durch seinen Fett- und Wassergehalt bzw. den Grad der Fibrosierung beeinflusst (Kuhl et al., 1999, Kawashima, 2002).

In früheren Arbeiten wurden T2-gewichtete Aufnahmen häufig als differentialdiagnostisch nicht allzu hilfreich erachtet (Heywang et al., 1985, Orel et al., 1994). Jedoch zeigten neuere Daten, dass eine solche Beurteilung durchaus zur Unterscheidung gerade von Fibroadenomen und Karzinomen mit ähnlicher Kontrastmittelkinetik beitragen kann (Kuhl et al., 1999). Karzinome stellen sich im T2-Scan deutlich signalärmer dar als benigne Veränderungen (Kuhl et al., 1999). Sowohl ein hypointenser Befund als auch eine zentral hyperintense Struktur werden als karzinomtypische Merkmale gewertet (Fischer et al., 1993, Buadu et al., 1997). Eine niedrige Signalintensität weist dabei auf kollagenfaserreiches fibröses (und damit wasser- und fettarmes) Gewebe hin (Kuhl et al., 1999). Kuhl und Mitarbeiter zeigten, dass Karzinome häufiger signalarm im T2-Scan erscheinen als Fibroadenome, was einerseits auf dem geringen oder fehlenden Fettgehalt und andererseits auf einer zellarmen Fibrose beruht (Kuhl et al., 1999). Die Ergebnisse des eigenen Krankengutes bestätigten dies. Während 98,2 % der invasiven Karzinome hypointens erschienen, kamen benigne Befunde signifikant seltener signalarm zur Darstellung (77,1 %). Kuhl und Kollegen berichteten, dass 87 % aller Karzinomfälle (invasive und nicht-invasive) hypo- bzw. isointens erschienen und errechneten diesbezüglich eine Sensitivität von 87 % (Kuhl et al., 1999). In der vorliegenden Studie betrug die Signalintensität der Malignome (einschließlich nicht-invasiver Karzinome und Metastasen) 97,5 %.

Läsionen dagegen, die im T2-gewichteten Bild hyperintens erscheinen, sind: zystische Befunde, wie einfache Zysten, intrazystische Karzinome und intrazystische Papillome, schleimhaltige Tumoren, wie Mukozelen, und flüssigkeitsreiche Veränderungen, wie Nekrosen, Ödeme und Abszesse (Kawashima et al., 2002). Auch andere Karzinome (Mischtypen) mit Schleimanteilen können sich sehr signalreich in den T2-gewichteten Sequenzen darstellen (Kawashima et al., 2002). Dafür ist der hohe Wassergehalt der gelatinösen Glycoproteid-Matrix verantwortlich. Doch auch nicht muzinöse maligne Tumoren können aufgrund eingeschmolzener Nekrosen zentral signalreiche Strukturen aufweisen. Auch Abszesse beinhalten oft signalreiche Anteile.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Institutionen erfolgt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der FSU Jena die Erfassung der T2-gewichteten Aufnahmen im Anschluss an die Aufnahmen der Kontrastmitteldynamik. Man könnte nun vermuten, dass sich hier, aufgrund der bereits vorher applizierten Kontrastmittelflüssigkeit, vermehrt hyperintense Befunde darstellen. Jedoch erhalten wir hier mit anderen Veröffentlichungen vergleichbare Ergebnisse, diese zusätzliche Flüssigkeit scheint also für die T2-Bildgebung lediglich eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Auch in dieser Studie zeigten nur 2,5 % (13/514) der Malignome ein hyperintenses Signalverhalten in der T2-gewichteten Aufnahme, während sich die überwiegende Mehrzahl mit 97,5 % (501/514) als zum Parenchym iso- bis hypointens zeigte. 5,4 % (27/501) davon ließen eine zentrale Hyperintensität erkennen. Invasive Karzinome erschienen dabei mit 98,2 % (432/440) deutlich häufiger signalarm als in situ-Formen, die in nur 94,4 % ein hypointenses Signal zeigten. Insbesondere die invasiven duktaalen Formen wiesen zu 99,2 % ein hypointenses Signal auf. Duktale in situ-Karzinome erschienen in 97,8 % hypointens.

Allerdings wiesen auch benigne Veränderungen in 77,1 % eine niedrige Signalintensität auf. Daher konnte bei einer Sensitivität von 97,5 % nur eine Spezifität von 22,9 % ermittelt werden. Wiederum muss man jedoch auch die Heterogenität unserer Gruppe der gutartigen Veränderungen bedenken.

Eine Sonderposition unter den malignen Befunden stellen muzinöse Karzinome und Mischtypen mit muzinösen Anteilen dar. Von den 2 rein muzinösen Karzinomen unserer Studie stellte sich eins hyperintens und das zweite partiell hyperintens dar. Weiterhin untersuchten wir 4 atypisch muzinöse Karzinome (invasives duktales Karzinom mit muzinöser Komponente), von denen im T2-Scan 2 signalreich, eines partiell hyperintens und eines hypointens erschienen. Diese Karzinome lassen sich in T2-gewichteten Aufnahmen unter Umständen schwer von benignen Befunden mit starker Signalintensität, wie zum Beispiel dem myxoiden Fibroadenom abgrenzen.

Maligne Neoplasien kennzeichnen sich durch die Fähigkeit, eine desmoplastische Reaktion zu induzieren (Walker, 2001, Iacobuzio-Donahue et al., 2002). Dieser Mechanismus unterliegt einer parakrinen Aktivierung durch Wachstumsfaktoren wie PDGF (Platelet-derived growth factor) und ist nicht nur für das klinische Erscheinungsbild als harter palpabler Tumor, sondern auch für die hypointense Signalintensität im T2-Scan verantwortlich.

Histopathologisch kommt es zu einer Stromareaktion, in der einerseits zelluläre Bestandteile wie Fibroblasten und Myoblasten, jedoch zum anderen auch azelluläre kollagenfaserreiche Gewebeanteile überwiegen können. Brown beschreibt, dass Desmoplasien typischerweise bei invasiv duktalem Karzinom auftreten (Brown et al., 1995). Übereinstimmend hiermit zeigte diese Entität in der vorliegenden Studie mit 99,2 % den höchsten Anteil signalarmer Befunde. Kawashima und Kollegen fanden bei der Evaluierung der Signalintensität von 115 nicht-muzinösen Mammatumoren nur zwei sich hyperintens darstellende Karzinome. Beide ließen sich den invasiv duktalem Karzinomen zuordnen, wobei die Signalhebung nachweislich durch eine Nekrose hervorgerufen wurde (Kawashima et al., 2002). Histopathologischen Studien zufolge, zeigen invasiv lobuläre Karzinome diese Desmoplasien seltener (Brown et al., 1995). Auch in der vorliegenden Studie zeigten sich lobuläre Karzinome (96,6 %) im Vergleich zu anderen Karzinomen seltener signalarm. Jedoch auch nicht-invasiven duktalem Karzinomen, die zu 97,8 % hypointens erschienen und benigne Veränderungen, insbesondere Neoplasien, welche durch eine organoide Stromaproliferation faserreiches Gewebe erzeugen, können sich im T2-gewichteten Bild signalarm darstellen. Kuhl und Mitarbeiter berichteten, dass besonders Fibroadenome älterer Patientinnen aufgrund ihrer variablen histologischen Zusammensetzung ein kontinuierliches Spektrum hinsichtlich der Signalcharakteristik im T2-Bild aufweisen können (Kuhl et al., 1999).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Erscheinungsbild im T2-gewichteten Scan bei kontrastmittelkinetisch nicht eindeutig zuzuordnenden Herdbefunden ein hilfreiches zusätzliches differentialdiagnostisches Mittel darstellt.

5.4.2 Root-sign und Hook-sign

Generell haben Malignome das Potential, infiltrierend zu wachsen. Die MR-Mammographie bietet uns die Möglichkeit, eine Reihe anatomischer Details zu beurteilen. Dies betrifft insbesondere in den T2-gewichteten Aufnahmen sichtbare Tumorausläufer. In der vorliegenden Studie unterschieden wir zwischen Ausläufern, die „wurzelartig“ vom Herd aus in das umgebende Gewebe einwachsen (Root-sign) und solchen, welche die präpektoriale Fettschicht durchbrochen haben und mit dem Pectoralmuskel in Kontakt getreten sind (Hook-sign).

In der Röntgen-Mammographie werden Ausläufer ins umgebende Gewebe eines Herdes (sternförmige Verdichtung, „Szirrhus“) schon lange als diagnostisches Merkmal eines Mammakarzinoms gedeutet.

Dieses Phänomen kann als Korrelation einer fibrösen Reaktion des Nachbargewebes auf das Karzinom (desmoplastische Reaktion), im Sinne einer Bindegewebsbildung als Abwehrreaktion des Körpers auf die Tumorzellen betrachtet werden, möglicherweise könnte es sich aber auch um eine sichtbar werdende Stromainvasion des Tumors handeln; intraduktale krankhafte Prozesse verlaufen entlang der Gangstrukturen des Drüsenparenchyms und können somit als tubuläre Tumorausläufer imponieren.

In unserem Patientengut war ein Root-sign in 69,6 % maligner Tumoren zu diagnostizieren, ein Hook-sign in 34,4 %. Obwohl diese Zeichen auch bei benignen Herden vorkamen (Root 16,1 %, Hook 4,6 %) wurden sie aufgrund ihres deutlich höheren Anteils unter malignen Befunden als malignomtypisch gewertet.

Invasive duktale Karzinome wiesen in 75,9 % ein Root-sign auf, invasive lobuläre in 73,9 % und Mischtypen sogar in 86,3 %, während tubuläre Karzinome nur zu 57,1 % derartige Ausläufer zeigten.

Ein deutlicher Unterschied bestand allerdings zwischen der Häufigkeit bei invasiven (Root 75,1 %, Hook 37,7 %) und nicht invasiven Tumoren (Root 35,2 %, Hook 12,7 %). Dieses führte zu der Annahme, dass diese Ausläufer eng mit der Invasivität assoziiert sind. Dies würde erklären, dass dieses Zeichen in nicht invasiven Karzinomen deutlich seltener auftrat. Während in situ-Karzinome noch in 39,0 % ein Root-sign aufwiesen (Hook-sign 15,3 %), waren es lediglich 8,3 % benigner Befunde mit Übergang in CIS-Strukturen. Ein Hook-sign wies kein Herd aus dieser Gruppe auf.

Jedoch müssen neben einer malignen Genese auch weitere Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der anatomischen Struktur des Brustdrüsenkörpers, der durch feine, bogen- bzw. girlandenförmige Septen, die Retinakula oder Cooper-Ligamente durchzogen wird, die durch das Fettgewebe laufen und den Drüsenkörper im Unterhautfett- oder Bindegewebe verankern, können auch diese Bindegewebsstränge in krankhafte Veränderungen mit einbezogen oder durch ihre anatomische Beziehung von diesen nicht unbedingt MR-tomographisch unterschieden werden.

Auch kann bei pathologischen Veränderungen der Brustdrüse häufig eine Gewebereaktion im Sinne einer Ödematisierung beobachtet werden. Bilden sich diese „Ödemstrassen“ entlang bestehender anatomischer Strukturen, so kann durchaus in der Bildgebung der Eindruck von Ausläufern des Tumors erweckt werden. Aber auch narbige Umbauprozesse, wie nach stattgehabten Entzündungen, bei mastopathischen Veränderungen sowie nach vorausgegangenen operativen Eingriffen oder Biopsien können durch die Bildung fibröser, narbiger Stränge ein derartiges Erscheinungsbild begründen. Diagnostische Schwierigkeiten nach derartigen Interventionen ergeben sich in jeglichen klinischen wie bildgebenden Verfahren (Viehweg et al., 1998, Bick, 2000).

Die statistische Auswertung brachte folgende Resultate: Für das Root-sign wurde eine Sensitivität von 71,0 % und eine Spezifität von 84,9 % ermittelt, während sich für das Hook-sign eine eher begrenzte Sensitivität (34,6 %) bei erhöhter Spezifität (95,3 %) ergab. Die positiven Vorhersagewerte lagen bei 89,0 % respektive 93,2 %, die negativen Vorhersagewerte von 61,1 % respektive 44,2 %. Die diagnostische Genauigkeit des Root-sign betrug 75,5 %, die des Hook-sign 56,0 %.

Somit wäre ein glatt berandeter Herd ohne Ausläufer im Sinne eines Root- oder Hook-sign wohl eher als benigne einzuordnen, während eine MR-morphologische Abgrenzbarkeit derartiger Befunde insbesondere mit einer Infiltration des Musculus pectoralis auf ein malignes Geschehen schließen lässt.

5.5 Grenzen dieser Arbeit

Diese Arbeit bietet einige Ansätze zu einer kritischen Betrachtung.

- In der vorliegenden Studie wurden Daten retrospektiv bewertet. Hierbei ist jedoch aufgrund eines großen Patientenkollektivs, konstanter Auswahlkriterien und des identischen Untersuchungsprotokolls bei histologischer Sicherung der Untersuchungsbefunde von einer adäquaten Validität auszugehen.
- Als Beobachtungseinheit dienten anreichernde Herde und nicht Patientinnen. Da es sich um 694 Patientinnen mit 793 histologisch verifizierten Herden handelte, wurden zuweilen auch 2 Herde der gleichen Patientin beschrieben. Da anzunehmen ist, dass das Gewebe von zwei Tumoren derselben Frau zwar aus unterschiedlichen Zellklonen entstanden ist, sich aber dennoch aufgrund der gleichen genetischen Herkunft biologisch und damit eventuell auch in der Bildgebung ähnlicher zueinander verhält als das Gewebe von Tumoren zweier verschiedener Frauen, ist hier eine statistische Verschiebung zu erwarten. Trotzdem wurden diese Herde belassen, da es uns aus klinischer und biologischer Sicht schwierig erschien, hier eine Selektion vorzunehmen.
- Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass alle benignen Befunde zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Dadurch können Verschiebungen bezüglich der Verteilung der einzelnen Merkmale innerhalb dieses Kollektivs entstehen, da sowohl solide Strukturen, wie zum Beispiel Fibroadenome, als auch diffuse Veränderungen mastopathischer oder entzündlicher Art gemeinsam betrachtet wurden. Dieses beeinflusst unsere Ergebnisse betreffs der Spezifität der Untersuchungen, da z.B. Mastitiden in Anbetracht der physiologischen Zusammenhänge ebenfalls beispielsweise unscharfe Begrenzungen oder durch eine entzündlich bedingte Hyperämie ein Wash-in- oder Wash-out-Phänomen aufweisen können. Um also die tatsächliche Aussagekraft einiger Zeichen zur Differenzierung der Dignität von Herdbefunden bewerten zu können, müsste man auch die benignen Befunde weiter differenzieren. Darauf wurde an dieser Stelle verzichtet, da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf die Beschreibung maligner Befunde liegen sollte.

-
- Zudem begründet die Selektion des Patientenkollektives bezüglich der präoperativen Situation eine statistische Verschiebung der Sensitivität. Im Vergleich zu einem Screeningkollektiv weist eine derartig selektierte Patientenpopulation einen hohen Anteil an Mamma-Karzinomen auf. Durch die unterschiedlichen Selektionskriterien der verschiedenen Studien sind die Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität unter anderem durch die unterschiedliche Prävalenz von in situ-Karzinomen und invasiven Karzinomen nur limitiert vergleichbar (Stomper et al., 1987).
 - Diese Studie basiert auf einer rein visuellen Auswertung der Bilder. Dabei kann es (beispielsweise aufgrund inoptimaler Fensterung der Hardcopies) zu einer erschwerten Differenzierbarkeit geringer Signalunterschiede kommen. Bezüglich der Daten des Kontrastmittel-Enhancements konnten jedoch einer bereits früher an einem Teil des von uns untersuchten Patientengutes semiquantitativ computergestützten Untersuchung vergleichbare Ergebnisse ermittelt werden (Lemberg et al., 2000). Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert des in unserer Studie visuell bestimmten Wash-out liegen zudem im Bereich durch andere Forschungsgruppen ermittelter Daten (Kuhl et al., 1999). Zudem findet man in einer Untersuchung von Kuhl eine Auswertung des interreader agreement für die visuelle Auswertung von Zeit-Signalintensitäts-Kurven, welches mit 91 % angegeben wird. Damit wird die visuelle Bewertung des Kontrastmittelanreicherungs-Kurvenverlaufes als ausreichend reproduzierbar bewertet, um eine zuverlässige Klassifikation zu ermöglichen (Kuhl et al., 1999).
 - Weiterhin kann die Variationsmöglichkeit zahlreicher technischer Faktoren, insbesondere der Fensterung, die Diagnose stark beeinflussen und einen suspekten Herd unauffällig wirken lassen.
 - Harms fand heraus, dass lediglich 70 % nur MR-tomographisch detektierter Herde durch Ultraschall erfolgreich bioptiert werden konnten (anhand der MR-Bilder). Durch konventionelle Bildgebung nicht-identifizierbare oder nicht-lokalisierbare Läsionen bilden somit die Hauptindikation für stereotaktische MR-Lokalisation (Harms, 1998). Allerdings können dabei Herde, deren Durchmesser unter der gemessenen Schichtdicke liegt, übersehen werden.

- Eine Einschränkung der histologischen Validität liegt in dieser Studie in der Einbeziehung von lediglich stanzbiptisch gesicherten Histologien. Dabei kann es durch Fehlbiopsie (sampling-error) oder eine Unterschätzung des Befundes (underestimation) zu einer Fehlerquote von ca. 1,4 % kommen (Arisio et al., 1998). Allerdings trifft dies in unserem Patientenkollektiv auf nur 13 Patientinnen (15 Herde) zu, was lediglich 1,9 % der insgesamt histologisch gesicherten Befunde entspricht.
- Eine MR-Untersuchung der Mamma dauert in der Regel etwa 25 min. Während dieser Zeit sollte die Patientin möglichst bewegungsarm verharren. Am Anfang des hier zugrunde liegenden Messprotokolls steht am IDIR Jena die Aufzeichnung der Daten der dynamischen Studie, da dieser für die Befundung die bedeutendste Rolle zukommt. Im Gegensatz zu an anderen Einrichtungen angewandten Messprotokollen erfolgt hier die Aufnahme der T2-gewichteten Sequenzen nach der dynamischen T1-Studien. Durch einen Einfluss des Kontrastmittels auf die T2-Relaxationszeit einhergehend mit einem Signalabfall um bis zu 30 %, sowie der im Vergleich zu anderen Studien relativ langen Repititionszeit von 4000 ms möglich.
- Ein weiterer Kritikpunkt wäre, dass in der vorliegenden Studie keine Unterscheidung zwischen hypointens und isointens in der Signalintensität im T2-gewichteten Scan vorgenommen wurde. Das erklärt sich dadurch, dass die Signalintensität des Parenchyms im T2w-Bild reduziert (signalarm) ist. Die Einführung einer Kategorie "dunkler" im Vergleich zu "dunkel" würde zu sehr viel Verwechslungen und Missverständnissen führen.

6. Schlussfolgerungen

Wir fanden für invasive Karzinome die höchste Sensitivität für eine geringe Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen (98,2 %), gefolgt von der Abwesenheit interner Septierungen (98,0 %), Plateau oder Wash-out (93,2 %), einer inhomogenen, zentripetalen oder segmentalen Kontrastmittelanreicherung (86,6 %), sowie einer unscharfen Konturierung (85,2 %) und dem Aufweisen eines Root-sign (75,1 %). Danach folgten eine inhomogene Binnenstruktur in der T1-gewichteten Aufnahme (72,3 %), eine sternförmige, irreguläre oder retikuläre Gestalt (67,0 %), auffällige Gefäßstrukturen in der Umgebung des betrachteten Herdbefundes (66,1 %) sowie das Vorhandensein eines Blooming-Phänomens (65,9 %). Eine hypointense Darstellung der Läsion in den T1-gewichteten Bildern sowie das Vorhandensein eines Hook-sign zeigten lediglich eine Sensitivität von 49,5 % bzw. 37,7 %.

Nicht invasive Karzinome zeigten ebenfalls hohe Sensitivitäten für ein Fehlen von Septen (95,8 %), eine Hypointensität in den T2-gewichteten Aufnahmen (94,4 %), eine unscharfe Randkontur (83,1 %), ein inhomogenes, zentripetales oder segmentales Anreicherungsverhalten (81,7 %), aber auch für eine sternförmige, irreguläre oder retikuläre Gestalt (73,2 %) sowie eine inhomogene Binnenstruktur (71,8 %). Hingegen zeigte sich hier im Vergleich mit den invasiven Befunden nur in 70,4 % ein Plateau oder Wash-out und in lediglich 35,2 % ein Root-sign.

Auch die Sensitivität des Merkmals Blooming-Zeichen lag lediglich bei 53,5 %.

Die Spezifität für Malignität erwies sich am höchsten für das Vorhandensein eines Hook-signs (95,4 %), das jedoch nur in 37,7 % der invasiven sowie 12,7 % der nicht invasiven Befunde zu beobachten war, sowie ein Blooming-Phänomen (85,3 %) oder ein Root-sign (84,3 %), gefolgt von der Beurteilung der Form als sternförmig, irregulär oder retikulär (72,0 %). Ein Plateau oder Wash-out in der Kontrastmittelanreicherung zeigte eine Spezifität von 59,1 %, eine hypointense Darstellung der Läsion in den T1-gewichteten Bildern erwies sich in lediglich 58,7 % als spezifisches Zeichen für Malignität.

Auch der positive Vorhersagewert für Malignität war am höchsten für ein Hook-sign (93,2 %) oder Root-sign (89,1 %), sowie für das Aufweisen eines Blooming-Effekts (88,8 %). Erst danach folgten die Beurteilung der Form als sternförmig, irregulär oder retikulär (81,8 %), auffällige Gefäßstrukturen in der Umgebung des Herdes (80,8 %), sowie ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen (80,2 %).

Aufgrund unserer Studie lässt sich feststellen, dass nach wie vor das Zusammenspiel zahlreicher diagnostischer Faktoren von größter Bedeutung für eine möglichst sensitive sowie spezifische Diagnostik darstellt. Für bereits etablierte Kriterien, wie das Kontrastmittelanreicherungsverhalten, deckten sich unsere Ergebnisse also weitgehend mit denen vorangegangener internationaler Untersuchungen. Die von uns neu geprüften Kriterien, insbesondere das Root-sign mit einer relativ hohen Sensitivität für invasive maligne Tumoren sowie Hook-sign und Blooming-Phänomen, die in unserer Untersuchung recht hohe Spezifitäten für Malignität aufwiesen, scheinen zu einer weiteren Verbesserung der Bewertung MR-mammographischer Untersuchungen beitragen zu können. So kommt gerade der T2-Wichtung und somit der Evaluierung der Signalintensität sowie der von uns beobachteten Tumorausläufer eine bedeutende Rolle zu.

Beim Blooming-Phänomen scheinen eine erhöhte Gefäßdichte durch Tumorangiogenese in der Invasionsfront maligner Tumoren, eine karzinominduzierte Desmoplasie, ein mittleres Verhältnis von Tumorzell-dichte und Bindegewebe in der Peripherie und eine lymphangische Karzinose eine Rolle zu spielen.

Jedoch besitzt weder eine Auswertung rein morphologischer noch eine Beschränkung auf dynamische Daten eine ausreichende Aussagekraft. Von großer Bedeutung ist also die Zusammenschau und subtile Auswertung aller zur Verfügung stehenden Informationen. Zwar wird die Kontrastmitteldynamik weiterhin im Zentrum der MR-Diagnostik stehen, jedoch können auch das Kontrastmittelverteilungsmuster sowie morphologische Charakteristika aus den T2-gewichteten Aufnahmen wichtige ergänzende Informationen liefern und insbesondere bei indifferenter Kontrastmittelanreicherung eine relevante Hilfestellung sein.

Aus radiologischer Sicht werden weitere Studien notwendig sein, um die von uns vorgelegten Ergebnisse zu überprüfen, und eventuell in einen internationalen Standard zur Diagnostik von Mammatumoren zu übernehmen. Gerade die MR-morphologisch nachweisbaren Tumorausläufer sollten Ziel weiterer prospektiver Studien sein. Neben der Weiterentwicklung der radiologischen Diagnostik sind jedoch auch weitere Untersuchungen zur biochemischen und histopathologischen Charakterisierung maligner Mammatumoren notwendig, auch um radiologische Phänomene besser verstehen und auswerten zu können.

Weiterführend bestünde die Möglichkeit aus den hier von uns untersuchten Kriterien, in Anlehnung an die röntgenmammographische BI-RADS-Klassifikation oder den von Fischer entwickelten Göttingen-Score zur Diagnose Kontrastmittel anreichernder Läsionen in der MRM (Baum et al., 2002), wobei neben kinetischen Daten Angaben zur Morphologie in die Bewertung einfließen, einen Logarithmus zur Bewertung verdächtiger Befunde zu entwickeln.

7. Literaturverzeichnis

[Ahmed, 1990] Ahmed A (1990) The myofibroblast in breast disease. *Pathol Annu* 25(2):237-286.

[Andersson et al., 1988] Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J and Sigfusson B (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 297(6654):943-948.

[Aranda und Llafora, 1996] Aranda FL and Laforga JB (1996) Microvessel quantitation in breast ductal invasive carcinoma. Correlation with proliferative activity, hormonal receptors and lymph node metastases. *Pathol Res Pract* 192: 124-129.

[Arisio et al., 1998] Arisio R, Cuccorese C, Accinelli G, Mano MP, Bordon R and Fessia L (1998) Role of fine-needle aspiration biopsy in breast lesions: analysis of a series of 4,110 cases. *Diagn Cytopathol* 18(6):462-467.

[Bässler, 1997] Bässler R: Mamma. In: Remmele W (Hrsg.): *Pathologie*. Springer. Berlin Heidelberg New York, Bd 4, (1997), S. 135-365.

[Batzler, 2003] Baltzer P (2003) Blooming – ein neues Zeichen in der dynamischen MR-Mammographie: Auftreten und diagnostische Wertigkeit in der Differentialdiagnose zwischen malignen und benignen Herdbefunden. Dissertation Jena 2004.

[Batzler et al., 2002] Batzler WU, Bertz J, Eisinger B, Hentschel S, Husmann G, Kieschke J, Lehnert M, Oberhausen R, Schmidtman I und Schneider D: Weibliche Brustdrüse. In: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.): *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends*. 3. Ausgabe, Saarbrücken (2002), S. 9-51.

[Baum et al., 2002] Baum F, Fischer U, Vosschenrich R, Grabbe E (2002) Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 12 (5):1087-1092.

[Bick, 2000] Bick U (2000) Typische und ungewöhnliche Befunde in der MR-Mammographie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172(5):415-428.

[Bloch, 1946] Bloch F (1946) Nuclear induction. *Phys Rev* 69:127-136.

[Boetes et al., 1994] Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, et al. (1994) MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 193(3):777-781.

[Boetes et al., 1995] Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH and Ruys SH (1995) Breast tumors: Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197 (3): 743-747.

[Boné et al., 1996] Boné B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L and Veress B (1996): Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol* 37:208-213.

[Brem et al., 1978] Brem SS, Jensen HM and Gullino PM (1978) Angiogenesis as a marker for preneoplastic lesions of the human breast. *Cancer* 41: 239-244.

[Brown et al., 1995] Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Guidi AJ, Dvorak HF, Senger DR, Connolly JL and Schnitt SJ (1995) Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 26(1):86-91.

[Buadu et al., 1996] Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S and Ohno S (1996) Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 200(3):639-649.

[Buadu et al., 1997] Buadu L, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Toyoshima S, Masuda K, Kuroki S and Ohno S (1997) Patterns of peripheral enhancement in breast masses: Correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 21(3): 421-430.

[Buckley et al., 1997] Buckley DL, Drew PJ, Mussurakis S, Monson JR and Horsman A (1997) Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI. J Magn Reson Imaging 7:461-464.

[Carter et al., 1989] Carter CL, Allen C and Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival time in 24740 breast cancer cases. Cancer 63(1):181-187.

[Chen et al., 2003] Chen CM, Chou YH, Han KC, Hung GS, Tiu CM, Chiou HJ and Chiou SY (2003) Breast Lesions on Sonograms: Computer-aided Diagnosis with Nearly Setting-Independent Features and Artificial Neural Networks. Radiology 226:504-514.

[Connolly et al., 1989] Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM and Feder J (1989) Tumor Vascular Permeability Factor Stimulates Endothelial Cell Growth and Angiogenesis. J Clin Invest 84: 1470-1478.

[Damadian et al., 1973] Damadian R, Zaner K, Hor D and Dimaio T (1973) Human tumors by NMR. Physiol Chem Phys 5:381-402.

[El Yousef et al., 1984] El Yousef SJ, Duchesneau RH, Alfidi RJ, Haaga JR, Bryan PJ and LiPuma JP (1984) Magnetic resonance imaging of the breast. Radiology 150:761-766.

[Fischer et al., 1999] Fischer U, Kopka L and Grabbe E (1999) Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 213(3):881-888.

[Fischer et al., 1993] Fischer U, von Heyden D, Vosschenrich R, Vieweg I und Grabbe E (1993) Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 158(4):287-292.

[Fischer et al., 1996] Fischer U, Westerhof JP, Brinck U, Schauer A und Grabbe E (1996) Das duktale in-situ-Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,5T. Fortschr Röntgenstr 164,4:290-294.

[Folkman und Klagsbrun, 1987] Folkman J and Klagsbrun M (1987) Angiogenic factors. *Science* 235:442-447.

[Folkman und Shing, 1992] Folkman J and Shing Y (1992) Angiogenesis. *J Biol Chem* 267(16):10931-10934.

[Folkman et al., 1989] Folkman J, Watson K, Ingber D and Hanahan D (1989) Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*. 339:58-61.

[Frykberg und Bland, 1993] Frykberg ER and Bland KI (1993) In situ breast carcinoma. *Adv Surgery* 26:29-72.

[Gilles et al., 1996] Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretière JM, Tardivon AA, Le Gal M, Vanel D, Neuenschwander S and Arriagada R (1996) Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. *J Comput Assist Tomogr* 20(1):9-14.

[Gilles et al., 1995] Gilles R, Zafrani B, Guinebretière JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S and Arriagada R (1995) Ductal carcinoma in situ: MR imaging – Histopathologic correlation. *Radiology* 196:415-419.

[Gisvold, 1990] Gisvold JJ (1990) Imaging of the breast: techniques and results. *Mayo Clin Proc* 65(1):56-66.

[Goedde et al., 1992] Goedde TA, Frykberg ER, Crump JM, Lay SF, Turetsky DB and Linden SS (1992) The impact of mammography on breast biopsy. *Am Surg* 58:661-666.

[Harms, 1998] Harms SE (1998): Integration of breast magnetic resonance imaging with breast cancer treatment. *Top Magn Reson Imaging* 9(2):79-91.

[Harms und Flamig, 1994] Harms SE and Flamig DP (1994) Staging of breast cancer with MR imaging. *MRI Clin North Am* 2(4):573-584.

[Harms et al., 1993] Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA and Wells RV (1993) MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 187(2):493-501.

[Helbich, 2000] Helbich TH (2000) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Eur J Radiol* 34(3):208-219.

[Heywang et al., 1989] Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W and Permanetter W (1989) MR imaging of the breast with Gd-DTPA: Use and limitations. *Radiology* 171:95-103.

[Heywang et al., 1985] Heywang SH, Frenzl G, Edmaier M, Eiermann M, Bassermann R und Krischke I (1985): Kernspintomographie in der Mammadiagnostik. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 143(2):207-212.

[Heywang et al., 1986] Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R and Lissner J (1986) MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 10:199-204.

[Heywang-Köbrunner, 1999] Heywang-Köbrunner SH (1999) Breast MRI proves worth but lacks standardization. *Diagn Imag Europe* 5:33-48.

[Heywang-Köbrunner et al., 1994] Heywang-Köbrunner SH, Haustein J, Pohl C, Beck R, Lommatzsch B, Untch M and Nathrath WBJ (1994) Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 191 (3): 639-646.

[Hilleren et al., 1991] Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, et al. (1991) Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* 178(1):149-154.

[Iacobuzio-Donahue et al., 2002] Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, Hempen PM, Jones J and Kern SE (2002) The desmoplastic response to infiltrating breast carcinoma: gene expression at the site of primary invasion and implications for comparisons between tumor types. *Cancer Res* 62(18):5351-5357.

[Jensen, 1982] Jensen HM, Chen I, De Vault MR, et al. (1982) Angiogenesis induced by "normal" human breast tissue: a probable marker for precancer. *Science* 218(4569) :293-295.

[Kaiser, 1985] Kaiser WA (1985) MRI of the female breast. First clinical results. *Arch Int de Physiol et de Biochim* 93:67-76.

[Kaiser, 1989] Kaiser WA (1989) Magnetresonanztomographie der Mamma. Erfahrungen nach 253 Untersuchungen. *Dtsch Med Wochenschr* 114(36):1351-1357.

[Kaiser, 1993] Kaiser WA (1993) MR-Mammographie. *Radiologe* 33:292-299.

[Kaiser, 1994] Kaiser WA (1994) False-positive results in dynamic MR mammography. Causes, frequency, and methods to avoid. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2(4):539-555.

[Kaiser, 1996] Kaiser WA (1996) Gegenwärtiger Stand der MR-Mammographie. *Fortschr. Röntgenstr.* 165 (5): 425-427 (Editorial).

[Kaiser & Kess, 1989] Kaiser WA und Kess H (1989) Prototyp-Doppelspule für die Mamma-MR-Messung. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 151(1):103-105.

[Kaiser & Zeitler, 1989] Kaiser WA and Zeitler E (1989) MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 170(3 Pt 1):681-686.

[Kawashima et al., 2002] Kawashima M, Tamaki Y, Nonako T, Higuchi K, Kimura M, Koida T, Yanagita Y and Sugihara S (2002) MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR* 179:179-183.

[Kessler et al., 1995] Kessler M, Milz P, Sittek H und Reiser M (1995) Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnose des Mammacarcinoms. *Bildgebung* 62:160-172.

[Kim et al., 2001] Kim SJ, Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, La Trenta LR, Hadar O, Abramson A and Dershaw DD (2001) Observer variability and applicability of BI-RADS terminology for breast MR imaging: Invasive carcinomas as focal masses. *AJR* 177:551-557.

[Kinkel et al., 2000] Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, Barclay J, Schwerin EH, Sickles EA and Hylton NM (2000) Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions. Diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR* 175:35-43.

[Köchli et al., 1998] Köchli OR, Sevin BU, Benz J, Petru E und Haller U: Gynäkologische Onkologie. Springer Verlag, Heidelberg, New York (1998), S. 1-86.

[Krecke und Gisvold, 1993] Krecke KN and Gisvold JJ (1993) Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol* 161(5):957-960.

[Kuhl et al., 1999] Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E and Schild HH (1999) Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 9(2):187-196.

[Liberman et al., 2002] Liberman L, Morris EA, Lee MJY, Kaplan JB, La Trenta LR, Menell JH, Abramson AF, Dashnaw SM, Ballon DJ and Dershaw DD (2002) Breast lesions detected on MR imaging : Features and positive predictive value. *AJR* 179:171-178.

[Lemberg et al., 2000] Lemberg I, Wurdinger S, Kühne-Heid R and Kaiser WA (2000) Diagnostic Criteria of Breast Cancers in MR-Mammography. *Eur Radiol* 10 (9): F50-51.

[Mansfield et al., 1979] Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM and Blamey RW (1979) Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br J Radiol* 52:242-243.

- [Matsubayashi et al., 2000] Matsubayashi R, Matsuo, Y, Edakuni G, Satoh T, Tokunaga O and Kudo S (2000) Breast Masses with Peripheral Rim Enhancement on Dynamic Contrast-enhanced MR Images: Correlation of MR Findings with Histologic Features and Expression of Growth Factors. *Radiology* 217 (3): 841-848.
- [Meden et al., 1995] Meden H, Neues KP, Roben-Kampken S and Kuhn W (1995) A clinical, mammographic, sonographic and histologic evaluation of breast cancer. *Int J Gynecol Obstr* 48:1993-1999.
- [Morris, 2002] Morris EA (2002) Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 40(3):443-466.
- [Morris et al., 1997] Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, et al. (1997) MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 205(2) :437-440.
- [Müller-Schimpfle et al., 1997] Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F and Claussen CD (1997b) Do mammography, sonography and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am J Roentgenol* 168(5):1323-1329.
- [Mussurakis et al., 1995] Mussurakis S, Buckley DL, Bowsley SJ, Carleton PJ, Fox JN, Turnbull LW and Horsman A (1995) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast combined with pharmacokinetic analysis of Gadolinium-DTPA uptake in the diagnosis of local recurrence of early stage breast carcinoma. *Invest Radiol* 30(11):650-662.
- [Nunes et al., 1997] Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. (1997) Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology* 202(3) :833-841.
- [Nyström et al., 2002] Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B and Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359(9310):909-919.

- [Nyström et al., 1993] Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabr L and Larsson LG (1993) Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 341(8851):973-978.
- [Oellinger et al., 1993] Oellinger H, Heins S, Sander B, et al. (1993) Gd-DTPA enhanced MR of breast: The most sensitive method for detecting multicentric carcinomas in female breast? *Eur Radiol* 3: 223-226.
- [Ohuchi et al., 1984] Ohuchi N, Abe R and Kasai (1984) Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3-D reconstruction of 25 cases. *Cancer* 54:605-619.
- [Olsen & Gotzsche, 2001] Olsen O and Gotzsche PC (2001) Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 358(9290):1340-1342.
- [Orel et al., 1994] Orel SG, Schnall MD, Li Volsi VA and Troupin RH (1994) Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 190(2):485-493.
- [Orel et al., 1997] Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Fraker DL and Sullivan DC (1997) Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 205:429-436.
- [Orel et al., 1995] Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH and Rosato EF (1995) Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR imaging-guided biopsy. *Radiology* 196 (1): 115-122.
- [Page und Rogers, 1992] Page DL and Rogers LW (1992) Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 11(2):140-154.
- [Page et al., 1985] Page DL, Dupont WD, Rogers LW and Rados MS (1985) Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long term follow up study. *Cancer* 55:2698-2708.
- [Parkin et al., 1984] Parkin DM, Stjernsward J and Muir CS (1984) Estimates of worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ* 62(2):163-182.

[Passe et al., 1997] Passe TJ, Bluemke DA and Siegelman SS (1997) Tumor angiogenesis: tutorial on implications for imaging. *Radiology* 203(3):593-600.

[Perlman, 1976] Perlman A (1976): Breast cancer: influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation. *Cancer* 38:1826-1833.

[Pham et al., 1998] Pham CD, Roberts TP, van Bruggen N, Melnyk O, Mann J, Ferrara N, Cohen RL and Brasch RC (1998) Magnetic resonance imaging detects suppression of tumor vascular permeability after administration of antibody to vascular endothelial growth factor. *Cancer Invest.* 16:225-230.

[Piccoli, 1994] Piccoli CW (1994) The specificity of contrast-enhanced breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2(4):557-571.

[Pike, 1987] Pike MC (1987) Age-related Factors in cancers of the breast, ovary and endometrium. *J Chron Dis* 40 (suppl 2): 59S-69S.

[Purcel, 1946] Purcel E (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69:37-43.

[Qayyum et al., 2002] Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, Nowels KW, Jeffrey SS, Agoston TA and Herfkens RJ (2002) MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Histopathologic correlation. *AJR* 178:1227-1232.

[Rieber et al., 1997] Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H and Brambs HJ (1997) MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 21(1):128-132.

[Rosen, 1991] Rosen PP (1991) Pathological assessment of nonpalpable breast lesions. *Semin Surg Oncol* 7(5):257-260.

[Schleicher und Ammon, 1998] Schleicher UM and Ammon J (1998) Mode of breast cancer detection: a study from the German part of the Maas-Rhine-EUREGIO. Eur J Cancer Prev 7 (suppl 1):41-46.

[Schulz-Wendtland, 2002] Schulz-Wendtland R (2002) Novel data on mammography: invitation to organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Strahlenther Onkol 178(1):52.

[Schulz-Wendtland et al., 1997] Schulz-Wendtland R, Kramer S, Doinghaus K, Sabel M, Lang N und Bautz W (1997) Significance of roentgen mammography for breast carcinoma screening. Röntgenpraxis 50(5):103-109.

[Schwartz et al., 1988] Schwartz GF, Feig SA and Patchefsky AS (1988) Significance and staging of nonpalpable carcinomas of the breast. Surg Gynecol Obstet 166:6-10.

[Senger et al., 1990] Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J and Dvorak HF (1990) Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumorsecreted vascular permeability factor. Cancer Res 50(6):1774-1778.

[Shapiro et al., 1982] Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L and Roeser R (1982) Tenth fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. J Natl Cancer Inst 69(2):349-355.

[Siegmann et al., 2002] Siegmann KC, Müller-Schimpfle M, Schick F, Remy CT, Fersis N, Ruck P, Gorriz C and Claussen CD (2002) MR imaging-detected breast lesions: Histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data. AJR:178:1403-1409.

[Silverberg und Lubera, 1987] Silverberg E and Lubera J (1987) Cancer statistics. CA Cancer J Clin 37:2-19.

[Sittek et al., 1997] Sittek H, Kessler M, Heuck AF, et al. (1997) Morphology and contrast enhancement of ductal carcinoma in situ in dynamic 1.0 T MR mammography. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 167(3) :247-51.

[Stack et al., 1990] Stack JP, Redmond OM, Codd MB, et al. (1990) Breast disease: tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology* 174(2) :491-4.

[Stomper et al., 1987] Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS and Harris JR (1987) Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am J Roentgenol* 148(1):39-43.

[Tardivon et al., 2002] Tardivon AA, Guinebretire JM, Dromain C and Vanel D (2002) Imaging and management of nonpalpable lesions of the breast. *Eur J Radiol* 42(1):2-9.

[Tsuda, 1998] Tsuda H (1998) Histopathological and molecular biological prognostic indicators of breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 25(13):2043-2048.

[Viehweg et al., 1998] Viehweg P, Paprosch I, Strassinopoulou M and Heywang-Körbrunner SH (1998): Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Interpretation Guidelines. *Top Magn Reson Imaging* 9(1):17- 43.

[Walker, 2001] Walker RA (2001) The complexities of breast cancer desmoplasia. *Breast Cancer Res* 3(3):143-145.

[Weidner et al., 1991] Weidner N, Semple JP, Welch WR and Folkman J (1991) Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324: 1-8.

[Weind et al., 1998] Weind KL, Maier CF, Rutt BK and Moussa M (1998) Invasive Carcinomas and Fibroadenomas of the Breast: Comparison of Microvessel Distributions-Implications for Imaging Modalities. *Radiology* 208: 477-483.

[Weinmann et al., 1984] Weinmann HJ, Laniado M and Mützel W (1984) Pharmacokinetics of Gadolinium-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NRM* 16:167-172.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser für sein außergewöhnliches Engagement während der Datenerfassung in den Nachtschichten und der Betreuung und freundlichen Unterstützung bei der Erstellung und Durchführung dieser Arbeit danken.

Weiterhin danke ich meinem Betreuer, Herrn Dr. med. M. Freesmeyer, welcher bei der Erstellung des Manuskriptes mit konstruktiver Kritik und Verbesserungsvorschlägen maßgeblich beteiligt war.

Außerdem danke ich meinen 5 Kollegen Frau K. Alkenbrecher, Herrn P. Baltzer, Frau A. Herzog, Frau V. Schlotzer und Frau A. Simon für ihre menschliche und fachliche Unterstützung während der Datenerfassung und Manuskripterstellung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir immer zur Seite standen.

Lebenslauf

Name: Gunilla Christine Gust

Geburtsdatum: 16. Juni 1977

Geburtsort: Stuttgart

1983-1987	Besuch der Schule im sonnigen Winkel in Stuttgart
1987-1996	Besuch des Hölderlin-Gymnasiums in Stuttgart
1996	Abitur
1996-1997	Aufenthalt am Institut d'études françaises pour étudiants étrangers in Aix-en-Provence/Frankreich
1997-1999	vorklinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
08/99	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
ab 10/99	klinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
03/01	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
03/03	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
06/04	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)
seit 11/04	Tätigkeit in gynäkologischer Praxis in Stuttgart

Jena, den 05.01.2005

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser, Frau Dr. med. D. Fischer, Herr Dr. med. M. Freesmeyer, Frau Dr. med. C. Marx, Frau Dr. med. S. Wurdinger, Frau K. Alkenbrecher, Herr P. Baltzer, Frau A. Herzog, Frau V. Schlotzer, Frau A. Simon

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 05.01.2005